

ゲノム創薬・創発フォーラム 第 11 回シンポジウム
The 11th Symposium of Genome Drug Discovery and Emergence Forum

「中枢神経疾患におけるマイクログリア／血管系の役割と創薬への応用」
“The role of microglia and blood vessel in CNS-related diseases and its application to drug discovery”

2022 年 11 月 22 日 (火) 13:00 – 17:20

開催趣旨

ゲノム創薬・創発フォーラムはヒトゲノム解明が進みつつあった 1998 年に発足したゲノム創薬フォーラムに源流をもちます。2013 年には創薬だけでなく様々な医療分野への展開を目指したゲノム創薬・医療フォーラムとなり、2019 年より、異なる分野の専門家の議論によるイノベーションを誘発したいという思いが「創発」という言葉に込められ、新たにゲノム創薬・創発フォーラムとして発足しました。

今回のメインテーマであるマイクログリアは中枢神経特異的なマクロファージ様の細胞としてその存在は古くから知られておりましたが、10 年ほど前から中枢の炎症状態を制御する細胞として注目を浴び始め、細胞系譜としてはマクロファージと全く異なる細胞として再同定されるとともに、創薬標的としてにわかに関心を浴び始めました。一方で血管は、神経変性疾患、腫瘍などにおいてその進展を制御する極めて重要な役割を果たしています。マイクログリアが血管系の細胞とも相互作用し病態の発症や進展に関与することが近年明らかになりつつあり、この 2 つの制御機構の中枢神経疾患における役割とその制御が極めて重要になりました。

今回のシンポジウムでは、こうした観点でご研究を進められている第一線の研究者、さらに韓国 KAIST より新しいキメラ抗体によりアミロイドβを取り除くという (Nat Med, 2022 Sep) 最新の知見についてお話をうかがいます。本シンポジウムの準備中に抗アミロイドβプロトフィブリル抗体 レカネマブの第 3 相試験での主要評価項目達成がプレスリリースされました。この領域での画期的な新薬の創製が今後ますます望まれます。中枢神経疾患治療の創薬の本シンポジウムがタイムリーな企画となり皆様の創発議論に繋がることを願っております。

今回も会場とオンラインの併設開催となりますが、多くの皆様にご参加いただき、専門家との意見交換を通じて、新たな気付き「創発」が得られる会になりますと幸いです。

オーガナイザー：

東京大学医学系研究科／附属病院 特任教授 渡邊 すみ子
エーザイ株式会社 執行役 チーフポートフォリオオフィサー 中濱 明子

ゲノム創薬・創発フォーラム 第11回シンポジウム
The 11th Symposium of Genome Drug Discovery & Emergence Forum

日時：2022年11月22日 13:00-17:20 / Time & Date: 13:00-17:20, November 22nd, 2022

場所：会場およびオンライン会議 / Venue: On-site and Web Meeting

第一三共株式会社品川研究開発センター/Shinagawa R&D Center, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

主要テーマ：「中枢神経疾患におけるマイクログリア／血管系の役割と創薬への応用」

Main Theme: "The role of microglia and blood vessel in CNS-related diseases and its application to drug discovery"

座長：東京大学 医学系研究科／附属病院 特任教授 渡邊 すみ子

エーザイ株式会社 執行役 チーフポートフォリオオフィサー 中濱 明子

Chairs: Sumiko, Watanabe, PhD, Professor, Graduate School of Medicine/ University of Tokyo Hospital

Akiko Nakahama, Corporate Officer, Chief Portfolio Officer, Eisai Co., Ltd.

13:00-13:05 「開会挨拶」東京理科大学 生命医科学研究所 教授 松島 綱治

"Opening Remarks"

Kouji Matsushima, MD, PhD, Professor, Graduate School of Biological Sciences, Tokyo University of Science

13:05-13:10 「開催趣旨」東京大学 医学系研究科／附属病院 特任教授 渡邊 すみ子

"Organizing Purposes"

Sumiko, Watanabe, PhD, Professor, Graduate School of Medicine/ University of Tokyo Hospital

13:10-13:55 1. 「ヒト進化と疾患」

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授 太田 博樹

"Human evolution and disease"

Hiroki Oota, PhD, Professor, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo

13:55-14:40 2. 「認知症・神経変性疾患におけるマイクログリア・神経炎症の役割」

名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野 教授 山中 宏二

"The role of microglia and neuroinflammation in dementia and neurodegenerative diseases"

Koji Yamanaka, MD, PhD, Professor, Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Break

14:50-15:35 3. 「マイクログリア置換による細胞治療戦略」

山梨大学 大学院総合研究部 医学域・山梨大学 医学部 薬理学講座 教授 小泉 修一

"Cellular therapy strategies with microglial replacement"

Schuichi Koizumi, PhD, Professor, Department of Neuropharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi

15:35-16:20 4. 「脳小血管の老化の理解と制御に向けて」

新潟大学 脳研究所 所長 脳神経内科学 教授 小野寺 理

"Toward understanding and regulating aging of cerebral small vessel aging"

Osamu Onodera, MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Break

16:30-17:15 5. "Anti-inflammatory clearance of amyloid beta by a chimeric Gas6 fusion protein"

Won-Suk Chung, PhD, Associate Professor, Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Republic of Korea

**17:15-17:20 「閉会挨拶」 エーザイ株式会社 執行役 チーフポートフォリオオフィサー 中濱 明子
"Closing Remarks"**

Akiko Nakahama, Corporate Officer, Chief Portfolio Officer, Eisai Co., Ltd.

ヒト進化と疾患

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授
太田 博樹

遺伝的多型 (polymorphism) のアレル (allele) 頻度を指標とした場合、東アジア大陸の人々のゲノム多様性の約 7 割はアフリカ大陸の人々と共有しており、日本列島に住んでいる人々のゲノム多様性の 8~9 割は東アジア大陸と共有している。前者はホモ・サピエンスがアフリカ大陸で誕生した新種であること、後者は日本列島人が古くから列島に住んでいた縄文人と約 3 千年前に大陸から移住してきた渡来人との交雑で誕生したことに起因し、どちらも時間的に連続した集団史と強く関連する。このように、ゲノム多様性の理解には時間軸を含めた視点が不可欠である。

私達の研究グループでは、疾患リスクと関連する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が、どのような経緯で現在の頻度を示しているか分析する研究に取り組んできた。例えば「もやもや病」のリスク変異と知られる RNF213 遺伝子 R4810K (rs112735431) の東アジア集団における数万年にわたる時間軸に沿った動態を明らかにした。すなわち、もやもや病患者 (n=24) の RNF213 遺伝子領域 (約 200kb) のシークエンスを行い、データベースに収められた世界ヒト集団のゲノム配列と合わせて集団遺伝学解析をおこなった結果、RNF213 遺伝子の多様性はアフリカ集団でもっとも高く、サピエンスの出アフリカ後のユーラシア大陸への拡散で説明できるパターンであった。集団遺伝学の理論にもとづくシミュレーションの結果、このリスク変異 R4810K の誕生した時期は、14,500~5,000 年前と推定された。

集団遺伝学において、アレル頻度の変動は変異 (mutation)、自然選択 (natural selection)、遺伝的浮動 (genetic drift)、移住 (migration) の 4 つの要因で説明される。私達の解析結果は、もやもや病リスク変異が (1) 上記の時期に東アジア大陸で誕生し、(2) 約 3 千年前に起こった大陸から列島への移住により日本に持ち込まれ、(3) 自然選択ではなく遺伝的浮動により日本人集団で一定の頻度を保持してきたことを示した。各患者の症状の多様性が高いという臨床データに対し、リスク変異をもつ配列は全てほぼ同一であったことは、症状の多様性が患者個人がもつ希少変異 (rare variants) にもとづくというより、環境要因 (environmental factors) の影響が大きいことを示した。このように、本講演では疾患リスク変異を進化の視点からみることで、疾患の“素性”を明らかにする私たちの試みについてお話する。

認知症・神経変性疾患におけるミクログリア・神経炎症の役割

名古屋大学・環境医学研究所・病態神経科学分野 教授

山中 宏二

認知症や神経変性疾患の病態におけるグリア細胞の関与が注目されている。近年、神経疾患病態における活性化ミクログリアの考え方は、従来の M1/M2 仮説に代わり、加齢や神経変性疾患において共通する遺伝子変化で規定される疾患随伴ミクログリア

(Disease-associated microglia: DAM) が注目されている。しかし、その病態における役割は不明であった。我々は、神経変性の相違によるミクログリアの反応性を比較検討するため、認知症モデルとして知られ、アミロイド病変を呈する App^{NL-G-F}、タウ病変を呈する rTg4510 マウス的大脑皮質から単離したミクログリア、比較対照として遺伝性 ALS のモデルである SOD1^{G93A} マウス脊髄から単離したミクログリアにおける遺伝子発現を RNA シーケンスにより比較解析した。その結果、神経細胞死を伴う SOD1^{G93A}、rTg4510 マウス由来のミクログリアは神経細胞死を伴わない App^{NL-G-F} マウスと比べてミクログリアの生理機能に関わる遺伝子群の発現が有意に低下し、神経変性の程度と相関することを見出した。さらに、早期 AD 病変を呈する死後脳（楔前部）においてもミクログリア関連の遺伝子発現が低下しており、軽度認知症を呈した脳においてもミクログリアの機能低下が示唆された。一方、モデルマウスにおける DAM 遺伝子の発現上昇はみられるものの神経変性の程度とは相関せず、ヒト死後脳においても DAM 遺伝子の上昇は明らかでなかったことから、神経変性における DAM の意義について再考することが求められる。

ミクログリア置換による細胞治療戦略

山梨大学・院医・¹薬理 教授、²GLIA センター センター長
小泉 修一^{1,2}

ミクログリアは中枢神経系の自然免疫細胞であるが、免疫細胞としての役割以上に、情報処理・発信といった脳の中核機能の制御で多くの重要な役割を果たしている。特に、シナプスの監視や再編で中心的な役割を有しているため、その機能変容により脳機能は大きく変化する。ミクログリアは、脳内外の環境変化に敏感で、それらを感じると素早く、大きく変化し、多くは恒常性回復型の表現型に変化する。しかし、環境変化の強度、種類、持続時間によっては、ミクログリア自身が、恒常性維持機能の低下や異常な機能の獲得を通じて、神経機能障害や神経変性を引き起こす。ミクログリアの生存には colony stimulating factor-1 受容体 (CSF1R) シグナルが必須であるため、CSF1R の ON/OFF により、可逆的にミクログリアを ON/OFF することが可能である。このミクログリアの (1) 枯渇、(2) 枯渇/自己増殖、さらに (3) 外来性ミクログリアの移植を行う等により、ミクログリアを操作することが可能となってきた。特にミクログリアの置換が、脳疾患の治療戦略として有用であるか否かについて議論する。また完全非侵襲的な最新のミクログリア移植法についても紹介する。

脳小血管の老化の理解と制御に向けて

新潟大学 脳研究所長 教授
小野寺 理

ヒトの脳疾患の多くは、老いを背景として発症する。ヒトの脳疾患を制御することは、ヒトの老いを制御する術を模索することに他ならない。老いは昔から、我々の飽くなき探求の対象であった。医学では、4世紀前から Thomas Sydenham (1624–1689) によって、“Man Is as Old as His Arteries”と提唱され、老いは血管から始まるとされてきた。この考えは、動脈硬化という概念と、脂質を含んだマクロファージの血管壁への蓄積による血管病態学を発展させ、閉塞性臓器障害の治療、予防医学による寿命の伸展を達成した。

しかし、これは真の老いの制御ではなかった。これは、あくまでも血管の閉塞性機転による、その虚血性臓器障害という概念であった。さらにこの背景に動脈硬化という、今では、誰もが知っているありふれた概念が、その背景を明確に認識することもなく、そのままの形として漠然と受け入れられてきた。その傍らで、血管の老化とは何かという、そして、何故、血管の老化が、臓器の老化に繋がるのかという、根本的な命題は残されたままであった。

一方、ヒトの個体としての老いはより複雑である。これは、様々な臓器の老いの集合と定義できる。それ故に、個体としての老化は、臓器毎の老いの総和となる。しかし、老いは臓器間で、大きく異なる。特に脳の神経細胞のように、長寿である細胞と、世代交代を繰り返す細胞では、老いの根本が異なると考える。体細胞の老化とは、分裂しなくなることを意味する。この定義からすれば、神経細胞はすでに老化した細胞となる。構成細胞を交代させながら、その老いを伸ばす、諸臓器に対し、脳は、老いに対する、その最も効果的な手法を封じられている。それ故に老いに対する特殊な防御システムが想定される。しかし、その仕組みは全く解っていない。

脳の老化への防御機構として、当然細胞内の特殊性はあるが、その微小環境の特殊性も、大きな寄与をしている事は想像に難くない。老化が、老廃物の蓄積を背景にすると考えれば、血管や、血管周囲腔は、脳内の老廃物の排泄機構として、極めて重要な役割を果たしていると想定されている。実際、近年、脳小血管の、排泄機構への関与が、他臓器の小血管に比して、際だった特徴として、注目を浴びている。我々が、脳小血管の老化を理解し、それを制御することが可能となれば、まさしく、“Man Is as Old as His Arteries”を解明する事に繋がると考える。

本講演では、アクセスが容易な、脳小血管からの抗老化という、我々が考えている脳老化制御戦略について、遺伝性脳小血管病での知見を紐解き、皆さんと議論したい。

1: Kato T, *et al.* Candesartan prevents arteriopathy progression in

cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. J Clin Invest. 2021 Nov 15;131(22):e140555.

2: Uemura M, *et al.* HTRA1 Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. Front Neurol. 2020 Jul 3;11:545.

Anti-inflammatory clearance of amyloid beta by a chimeric Gas6 fusion protein

Hyuncheol Jung^{1,§}, Se Young Lee^{1,§}, Sungjoon Lim¹, Hyeong Ryeol Choi¹, Yeseong Choi¹, Minjin Kim¹, Segi Kim¹, Yujean Lee¹, Kyung Ho Han¹, Won-Suk Chung^{1,*}, Chan Hyuk Kim^{1,*}

¹Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 34141, Republic of Korea

[§]These authors contributed equally to this work.

* Correspondence: wonsuk.chung@kaist.ac.kr, kimchanhyuk@kaist.ac.kr

Abstract

Clearing amyloid-beta (A β) through immunotherapy is one of the most promising therapeutic approaches to Alzheimer's disease (AD). Although several monoclonal antibodies against A β have been shown to substantially reduce A β burden in AD patients, their effects on improving cognitive function remain marginal. In addition, a significant portion of patients treated with A β -targeting antibodies experience brain edema and microhemorrhage associated with antibody-mediated Fc receptor activation in the brain. Here, we develop a novel phagocytosis inducer for A β consisting of a single chain variable fragment (scFv) of an A β -targeting monoclonal antibody fused with a truncated receptor binding domain of Gas6, a bridging molecule for the clearance of dead cells via TAM (TYRO3, AXL, and MERTK) receptors. This chimeric fusion protein (α A β -Gas6) selectively eliminates A β plaques through TAM receptor-dependent phagocytosis without inducing NF- κ B-mediated inflammatory responses or reactive gliosis. Furthermore, α A β -Gas6 can induce synergistic clearance of A β by activating both microglial and astrocytic phagocytosis, resulting in better behavioral outcomes with substantially reduced synapse elimination and microhemorrhage in AD and cerebral amyloid angiopathy model mice compared to A β antibody treatment. Our results suggest that α A β -Gas6 can be a novel immunotherapeutic agent for AD that overcomes the side effects of conventional antibody therapy.