

2025 年 4 月 8 日

ミクログリアによるアルツハイマー病の制御 —免疫チェックポイント分子 Tim-3 による制御機構を解明—

概要

京都大学大学院医学研究科 臨床神経学の木村公俊 特定講師（研究当時：Harvard University, Brigham and Women's Hospital 研究員）、Harvard University, Brigham and Women's Hospital の Vijay K. Kuchroo 教授、Oleg Butovsky 准教授らの研究グループは、脳内の免疫細胞であるミクログリアに着目し、免疫チェックポイント分子 Tim-3 がアルツハイマー病（AD: Alzheimer's disease）の病態進行を左右する重要な役割を果たしていることを明らかにしました。Tim-3 の欠失によってミクログリアの貪食能が亢進する一方で、炎症能の過剰な活性化が抑制され、結果として病源性物質であるアミロイドβ（Aβ）沈着の減少や認知機能障害の改善が確認されました。

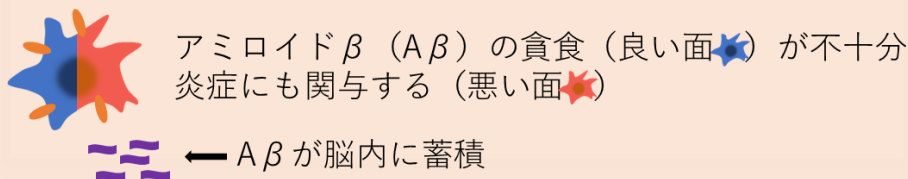
本成果は、ミクログリアの Tim-3 を標的としてアルツハイマー病の進行を制御する新たな戦略を示唆するものであり、2025 年 4 月 9 日に国際学術誌「Nature」にオンライン掲載されます。

正常状態

Tim-3経路とTGFβ経路がお互いに協調（feed-forward loop）
⇒ 普段はミクログリアの恒常性を維持している

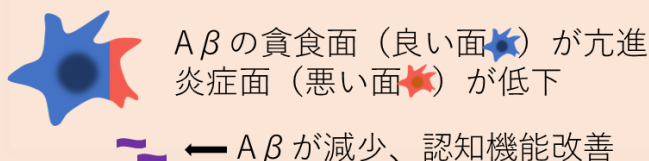


ADモデル



↓ ミクログリアのTim-3 がなくなると

ADモデル（ミクログリアでTim-3欠損）



1. 背景

アルツハイマー病は、認知症の原因の大部分を占める疾患で、脳内に蓄積する $A\beta$ が中核的な病原物質の一つですが、いまだに著効する治療法がありません。近年、脳内免疫細胞としてのミクログリア^{*1}が、 $A\beta$ 除去や炎症制御を介してアルツハイマー病の進行に深く関与することが報告されています。アルツハイマー病の大規模遺伝子解析（GWAS）から多くのリスク遺伝子が報告されていますが、それらの多くがミクログリアで高発現していることからミクログリアの重要性が示唆されます。しかしながら、ミクログリアの貪食能や炎症能を含めた多面的な機能の制御機構については不明な点が多く、その解明が新しい治療戦略につながることから、世界中で研究が進められています。

Tim-3はPD-1やCTLA-4と同様の免疫チェックポイント分子^{*2}の一つであり、Tim-3をコードする *HAVCR2* 遺伝子はアルツハイマー病のリスク遺伝子として報告されています。Tim-3の研究は、これまでは主にT細胞において進められてきましたが、近年になって骨髄系細胞（ミクログリアを含む）における機能に注目が集まっていました。

2. 研究手法・成果

ミクログリアにおける Tim-3 の役割と TGF- β シグナル

まず、脳内において、Tim-3 がミクログリアにほぼ特異的に高発現していることを見出しました。さらに、脳が成熟するにしたがって Tim-3 の発現が上昇しており、その発現には TGF- β シグナル経路が必須であることを見出しました。

次に Tim-3 欠損ミクログリアの遺伝子発現プロファイルを解析すると、その変化がアルツハイマー病で認められるミクログリアの変化に一部類似していました。機能面では、Tim-3 欠損ミクログリアは高い貪食能を示しました。さらに、こうした遺伝子発現や機能の変化の背景として、Tim-3 が Smad2 のリン酸化を促進し、TGF- β シグナル経路をサポートしていることを見出しました。

TGF- β はミクログリアの恒常性に寄与する因子として知られていますが、上記より、Tim-3 と TGF- β の両シグナル経路が互いにサポートして（feed-forward loop を形成して）ミクログリアの”活性化”を抑制していると考えられました。

ミクログリアでの Tim-3 欠失によるアルツハイマー病態の改善

次に、アルツハイマー病モデルである 5xFAD マウスを用いて、ミクログリア特異的に Tim-3 を欠失させたところ、病原性物質である $A\beta$ 沈着の顕著な減少を認めました。また、5xFAD では通常のマウスと比較して認知機能障害を認めますが、ミクログリア特異的に Tim-3 を欠失させるとその障害が改善することがわかりました。さらに、これらのマウスのミクログリアについてシングルセル RNA シークエンス（scRNAseq）を施行した結果、5xFAD 背景の Tim-3 欠損ミクログリアでは、貪食に関わる遺伝子群の発現が上昇し、cGAS-STING 経路や TNF α 経路といった炎症に関わる遺伝子群の発現が低下していました。すなわち $A\beta$ 貪食という良い側面が亢進し、炎症という悪い側面が抑制されている、理想的なミクログリア状態になっていることが示唆されました。こうした変化が 5xFAD の病態改善に寄与していると考えられました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、免疫チェックポイント分子 Tim-3 がミクログリアの貪食面と炎症面を制御し、アルツハイマー病モデルにおける $A\beta$ 沈着や認知機能障害に影響を及ぼすことが示唆されました。今後、Tim-3 を標的にす

ることで、アルツハイマー病の革新的な治療開発につながることを期待されます。

近年では抗アミロイドβ抗体療法がアルツハイマー病の治療法として大きな注目を集めていますが、この治療法において懸念される副作用として ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) ※3 があります。ARIA には、脳内での炎症反応や血管透過性の亢進などが関与し、炎症性ミクログリアも寄与していると考えられています。今回の研究では、ミクログリアにおける Tim-3 阻害により、Aβ 除去に有利な貪食能を亢進させ、炎症面を適切に制御できる可能性が示されました。将来、Tim-3 阻害と抗アミロイドβ抗体療法との併用により、ARIA 発症リスクの低減に寄与できる可能性があります。

さらに、今回、ミクログリアの多面的機能を独立して制御できることが示唆されており、ミクログリアをより理想的な状態へ変化させるような Tim-3 以外の因子が存在する可能性が十分にあります。さらに、そうした精密制御はアルツハイマー病以外の多くの神経難病に応用できる可能性があります。木村は、そうした標的を同定して将来の治療に結びつけることを目標に、継続して研究を進めています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の機関・財団等からの資金的支援を受けて実施されました。

NIH (アメリカ国立衛生研究所)、武田科学振興財団、日本学術振興会、かなえ医薬振興財団、持田記念医学薬学振興財団、京都大学教育研究振興財団、小西国際交流財団、Cure Alzheimer's Fund、BrightFocus Foundation、National Multiple Sclerosis Society、Alzheimer Society of Canada、Larry L. Hillblom Foundation

<用語解説>

※1 ミクログリア

ミクログリアは、中枢神経系に常在する免疫細胞で、脳内の監視役を担っています。脳の発達期においては、シナプスの刈り込みなどの形で脳全体の成熟に貢献し、その後の恒常性維持にも寄与しています。また、損傷や異常を感知すると、貪食作用や炎症反応を通じて防御の役割を果たします。アルツハイマー病では、アミロイドβの除去や過剰な炎症惹起など、多面的に病態に関与する細胞として近年注目が集まっています。また、こうした多様な機能を持つことから、アルツハイマー病以外の多くの疾患において、ミクログリアに関連した研究が進められています。

※2 免疫チェックポイント分子

免疫チェックポイント分子とは、免疫系が過剰に反応しないよう制御し、自己組織の損傷を防ぐために機能する分子群です。がん免疫療法で治療標的とされる PD-1 や CTLA-4 が代表的で、主に T 細胞の活性化を適切に抑制することで体内の免疫バランスを保ちます。Tim-3 もその一種であり、これまでは T 細胞表面に発現する分子として知られ、自己免疫疾患やがん領域において研究が行われてきました。

※3 ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities)

ARIA は、抗アミロイドβ抗体を用いた治療中に確認される、脳内の画像上の異常所見を総称する言葉です。MRI 画像の解析で、主に浮腫 (ARIA-E) や出血性病変 (ARIA-H) といった変化が捉えられることがあり、症状は無症候から頭痛や意識障害など軽重さまざまであることが知られています。これは急激なアミロイドβ除去にともなう血管の透過性変化や炎症反応が原因とされ、ミクログリアもその病態に関与しています。稀ながら重症例もあることから、治療にあたって大きな課題となっています。したがって、治療効果を高めながら副

作用を最小限に抑える手法の確立が求められています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Immune checkpoint Tim-3 regulates microglia and Alzheimer's disease（免疫チェックポイント分子 Tim-3 はミクログリア制御を介してアルツハイマー病病態をコントロールする）

著者：Kimitoshi Kimura, Ayshwarya Subramanian, Zhuoran Yin, Ahad Khalilnezhad, Yufan Wu, Danyang He, Karen O. Dixon, Udbhav Kasyap Chitta, Xiaokai Ding, Niraj Adhikari, Isabell Guzchenko, Xiaoming Zhang, Ruihan Tang, Thomas Pertel, Samuel A. Myers, Aastha Aastha, Masashi Nomura, Ghazaleh Eskandari-Sedighi, Vasundhara Singh, Lei Liu, Conner Lambden, Kilian L. Kleemann, Neha Gupta, Jen-Li Barry, Ana Durao, Yiran Cheng, Sebastian Silveira, Huiyuan Zhang, Aamir Suhail, Toni Delorey, Orit Rosenblatt-Rosen, Gordon J. Freeman, Dennis J. Selkoe, Howard L Weiner, Mathew Blurton-Jones, Carlos Cruchaga, Aviv Regev, Mario L. Suvà, Oleg Butovsky, Vijay K. Kuchroo

掲載誌：Nature DOI：10.1038/s41586-025-08852-z