

Article

Microglial-to-neuronal CCR5 signaling regulates autophagy in neurodegeneration

Beatrice Paola Festa,^{1,2,5} Farah H. Siddiqi,^{1,2,5} Maria Jimenez-Sanchez,^{1,3,5} Hyeran Won,^{1,4} Matea Rob,^{1,2} Alvin Djajadikerta,^{1,2} Eleanna Stamatakou,^{1,2} and David C. Rubinsztein^{1,2,6,*}

¹Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research (CIMR), CB2 0XY Cambridge, UK

²UK Dementia Research Institute, Cambridge Institute for Medical Research (CIMR), CB2 0XY Cambridge, UK

³Present address: Department of Basic and Clinical Neuroscience, Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

⁴Present address: Division of Infectious Diseases Vaccine Research, National Institute of Health, Korea Centres for Disease Control and Prevention Agency, Cheongju, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea

⁵These authors contributed equally

⁶Lead contact

*Correspondence: dcr1000@cam.ac.uk

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.006>

Introduction

- ・ 神経変性疾患ではミクログリアが活性化することにより炎症物質が産生されることが分かっていた
- ・ 炎症性サイトカインがどのようにニューロンに影響を与えるのかを調べた
- ・ 神経変性疾患ではニューロンのオートファジーが阻害されることにより異常なタンパク質が沈着してしまうことが明らかになっている
- ・ どうしてオートファジーが阻害されているのかが明らかになっていない
- ・ パラクリンシグナル伝達によるオートファジー制御について今まで調べられていない

Received 24 August 2022, Revised 13 February 2023, Accepted 7 April 2023, Available online 26 April 2023.

Published: April 26, 2023

Introduction

- ・活性化ミクログリアから分泌されたサイトカインがニューロンのオートファジーを阻害し、異常なタンパク質の沈着に寄与することを発見した。
- ・サイトカインCCL3,4,5が受容体CCR5を通じてmTORC1を活性化し、オートファジーを阻害する
- ・CCR5は自分自身のオートファジーを抑制して、自分自身の発現を亢進させるはたらきをもつ

Result 1/9

活性化されたミクログリアはニューロンのautophagyをCCL3, CCL4, CCL5分泌により非細胞自律的に制御する

Result 2/9 : CCL3, CCL4, CCL5はCCR5へのシグナル伝達を通じてニューロンのautophagyを阻害する

Result 3/9 : CCR5へのシグナルはPIK3- AKT- TSC2pathway によりmTORC1の活性を上げる

Result 4/9 : CCR5の発現は神経変性疾患のモデルマウスの脳で変化しており、
遺伝子のノックアウトによりニューロンは保護される

Result 6/9 : CCR5阻害剤はマウスモデルでmTORC1-オートファジー軸を正常化
する

Result 7/9 : CCR5はオートファジーの基質である

Result 8/9 : CCR5はrecycling endosomeを通じてautophagosomeに入る

Result 9/9 : CCR5はautophagyを抑制することにより自律的に発現調節をする

Result 1/9

活性化されたミクログリアはニューロンのautophagyを
CCL3, CCL4, CCL5分泌により非細胞自律的に制御する

in vitro 実験 使用した細胞 :

CCR5+/+ mouse primary neuron

CCR5-GFP HeLa cell

autophagy 経路の測定方法について :

LC3-II分子がautophagosomeの数と正の相関を示し、指標として使われている。

400nM bafilomycin A1(BAF)で8h処理

リソソームにおけるLC3-IIの分解を抑制、autophagosomeの生成量を測ることができる。