

Cell Reports

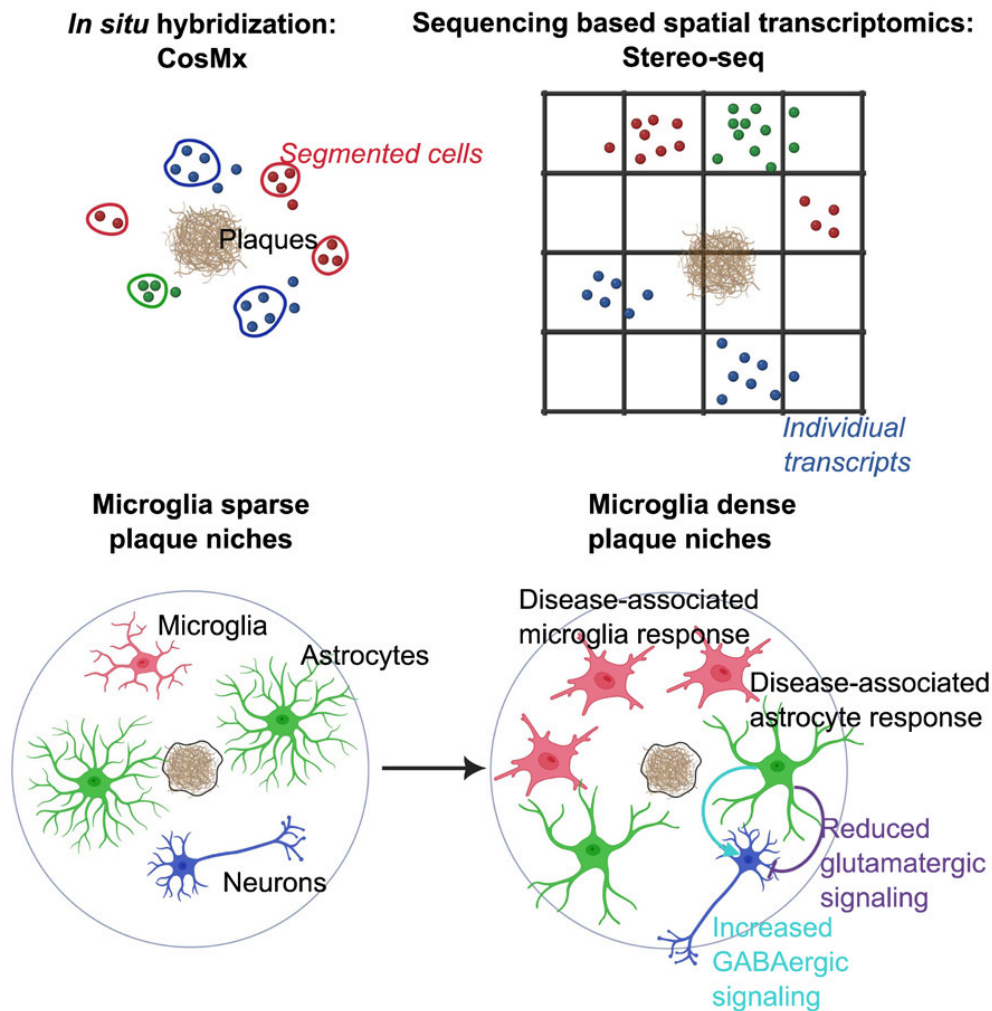
Microglia-astrocyte crosstalk in the amyloid plaque niche of an Alzheimer's disease mouse model, as revealed by spatial transcriptomics

空間的トランスクリプトーム解析によって明らかにされた、アルツハイマー病モデルマウスのアミロイドプラーク沈着部位におけるミクログリアとアストロサイトのクロストーク

概要

Techniques

In the local plaque environment



- 以前に発見した**プラーク誘導遺伝子 (PIG)**について、新たなオミクス解析手法により**空間的な発現変動**を明らかにした。
- 病変部にはミクログリアが集積し、**ミクログリア・アストロサイト・ニューロン間**でクロストークが行われる。
- ミクログリア密度が高い病変部ほど、アストロサイトはグルタミン酸作動性ニューロンを抑制・GABA作動性ニューロンを活性化する。

Abstract

Introduction

Results

Discussion

アルツハイマー病 (AD)

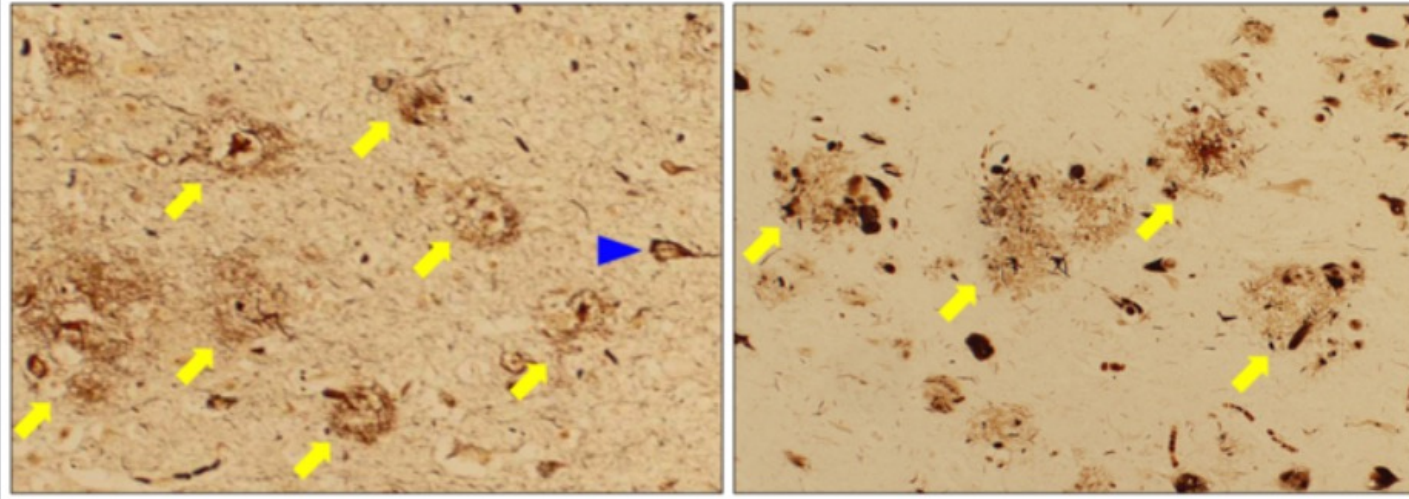


図1. AD患者脳（左：側頭葉皮質、右：海馬、
Bielchowsky染色）

矢頭は典型的な神経原線維変化、矢印が老人斑。海馬に存在する老人斑は「dystrophic neurite」という特徴的な形態を呈している。

- リン酸化タウ蛋白
（神経原繊維変化）

- **アミロイド β**
（老人斑）

の凝集により起こる**認知症**

どちらも ***in situ* hybridization** 法を用いた空間オミクス解析

● CosMx

Cyclic *in situ* hybridization法を用いる。
シグナルはそれぞれ**単一のスポット**として
認識され、空間的な発現の定量が可能。

- 細胞種の特정에長ける
- ×広範囲での探索はできない
- ×解析できる分子が少ない

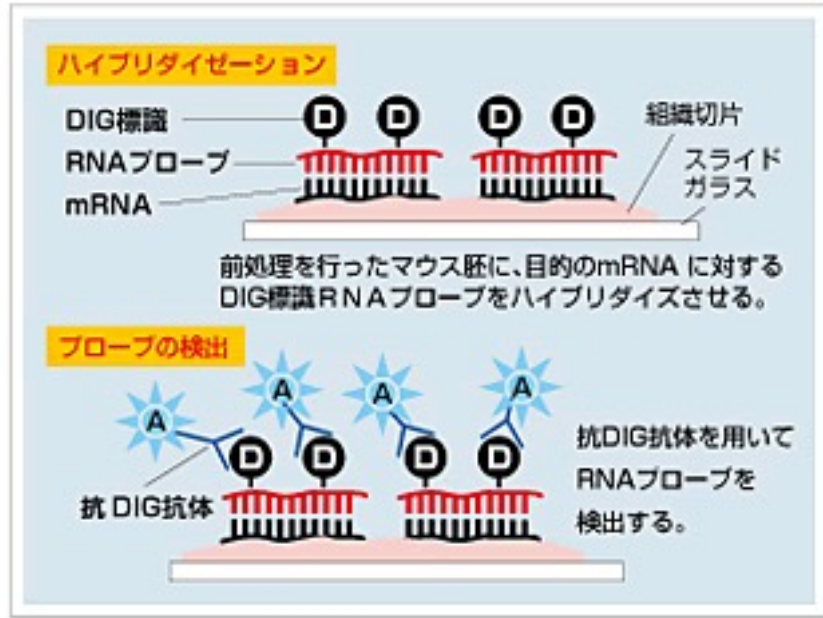
● Stereo-seq

脳切片全体のスケールで空間的解析が可能。
アトラスの作成に向いている？

- 広範囲での探索が可能
- 多くの分子を一度に解析できる
- ×細胞種の特정이困難

in situ hybridization法・RNA-seq

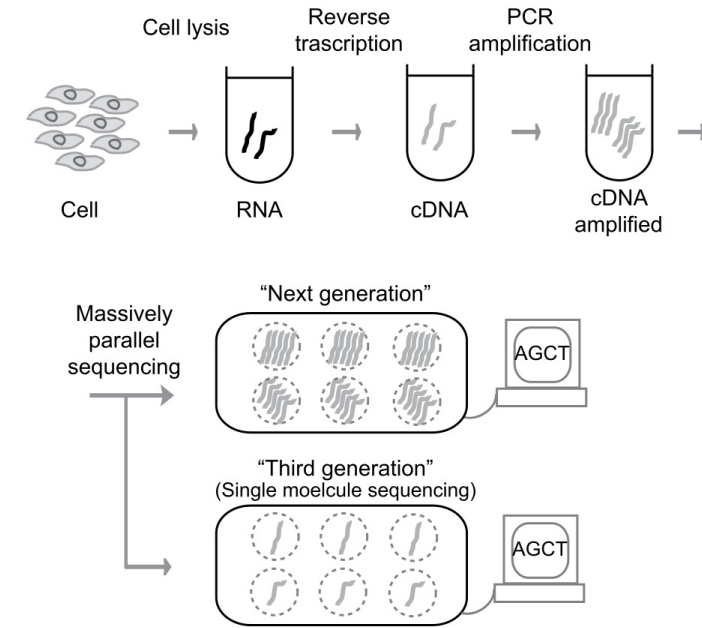
● *in situ* hybridization



<https://www.tokushima-byouri.com/in-situ-hybridization-1>

※定量性が欲しい

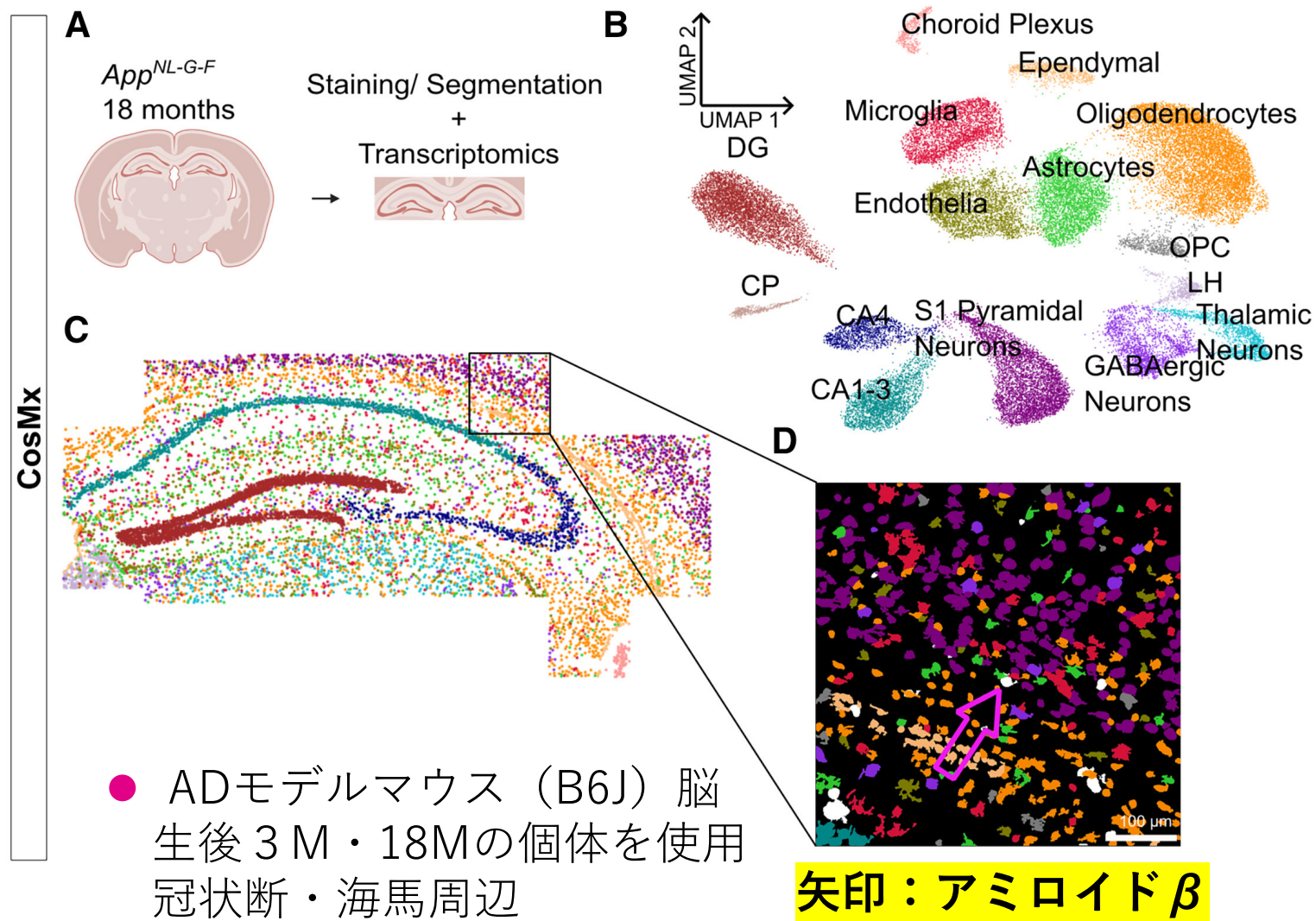
● RNA-seq



https://www.jstage.jst.go.jp/article/biophys/53/6/53_290/_pdf

※空間的に解析したい

CosMxによる解析



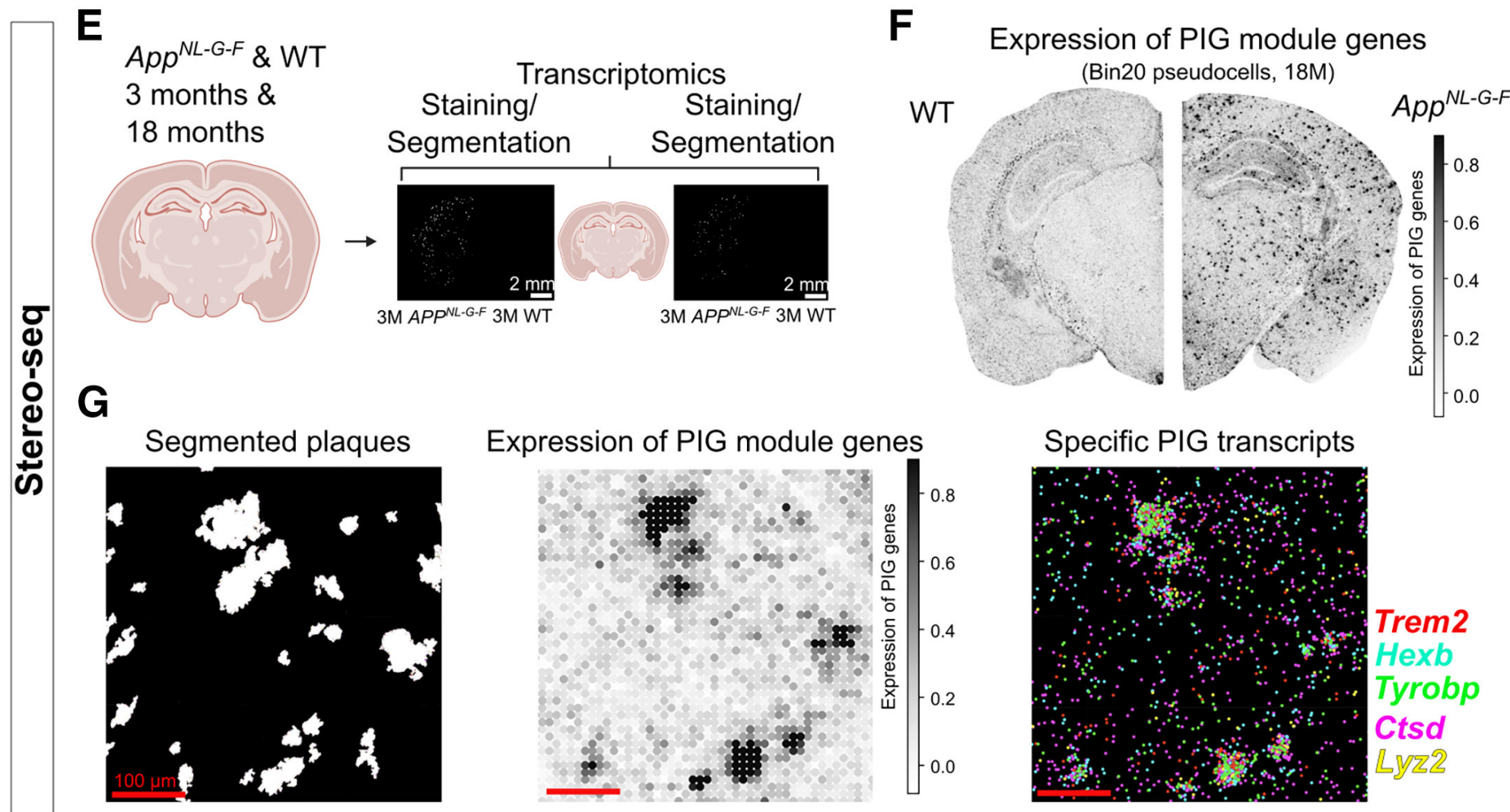
Abstract

Introduction

Results

Discussion

Stereo-seqによる解析



Abstract

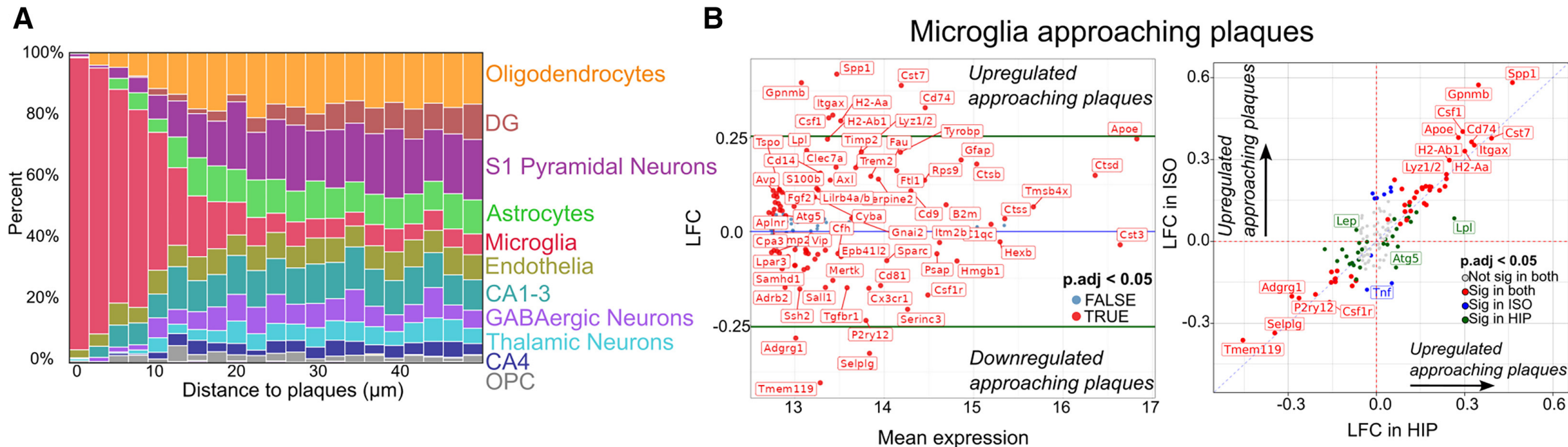
Introduction

Results

Discussion

アミロイドプラークへの距離とミクログリア

CosMx



病変部にはミクログリアが集積

脳領域によらず疾患関連MG遺伝子 ↑ 恒常性MG遺伝子 ↓

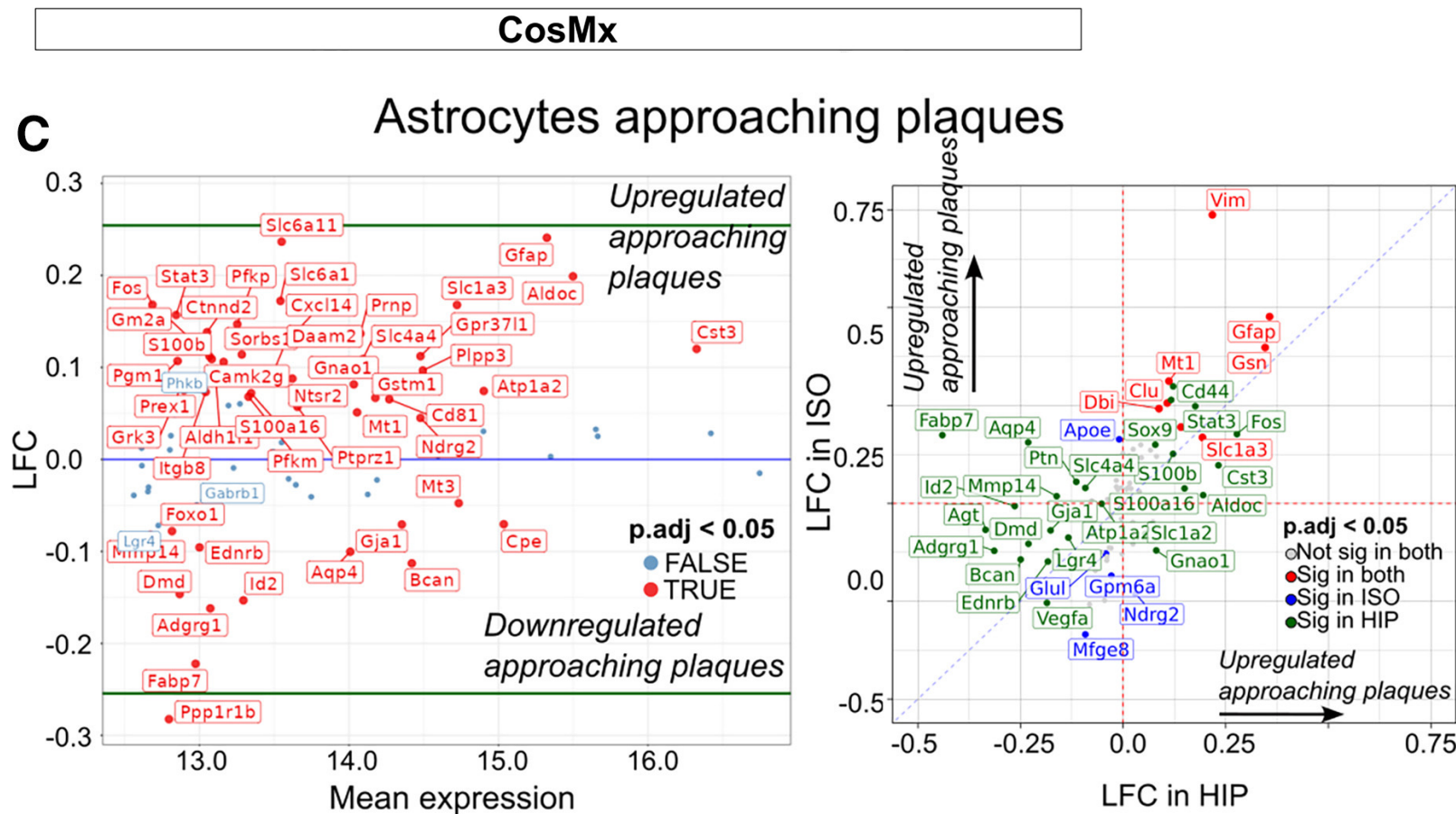
Abstract

Introduction

Results

Discussion

アミロイドプラークへの距離とアストロサイト



領域特異的に疾患関連遺伝子 ↑ 恒常性遺伝子 ↓

Abstract

Introduction

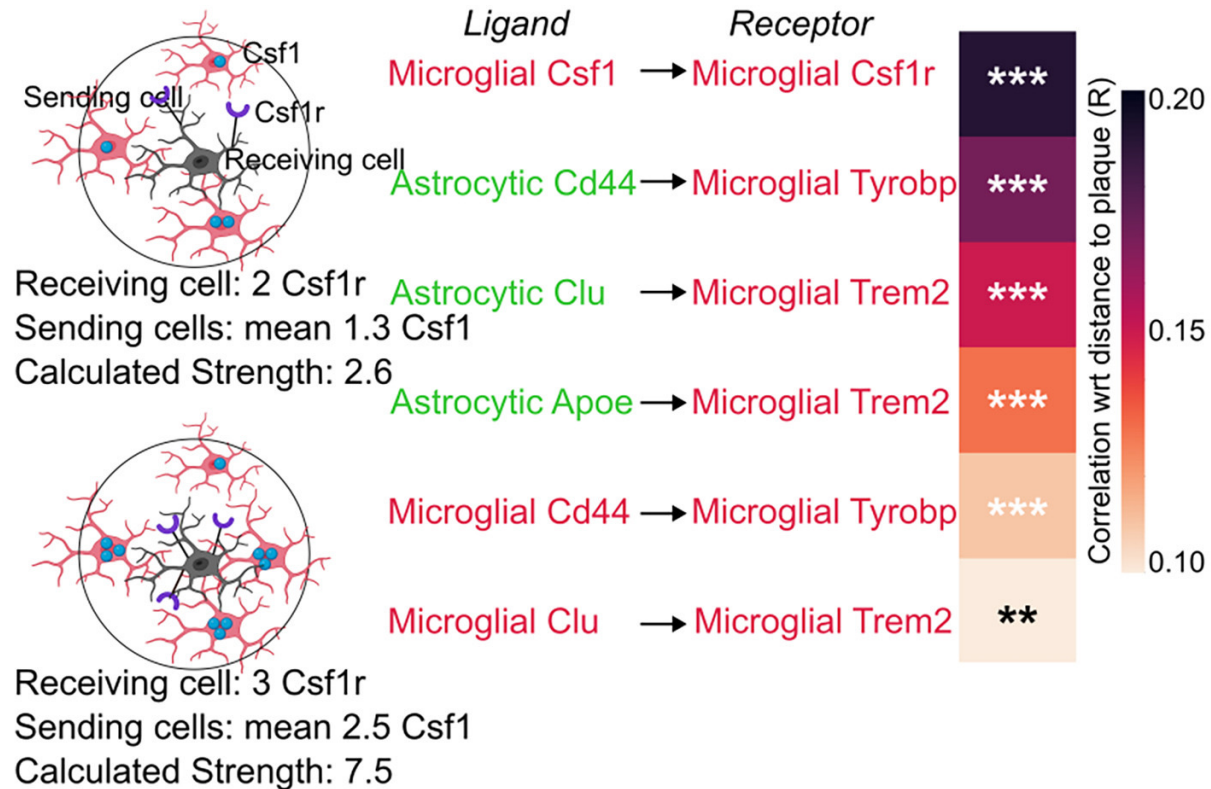
Results

Discussion

差次的に強化されるRLペアを探索 (CellPhoneDB)

CosMx

D Glial interactions with regards to plaque distance



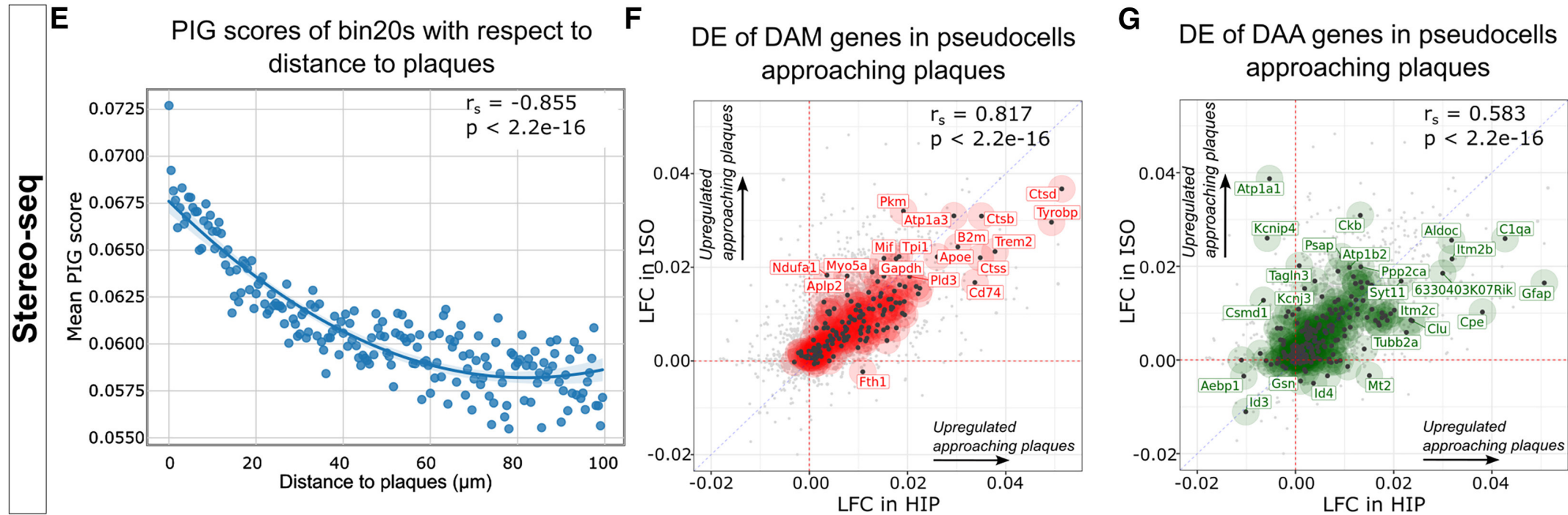
Abstract

Introduction

Results

Discussion

プラークからの距離と差次的発現 (DE) 遺伝子



PIG : プラーク誘導遺伝子

DAM : 疾患関連ミクログリア DAA : 疾患関連アストロサイト

Abstract

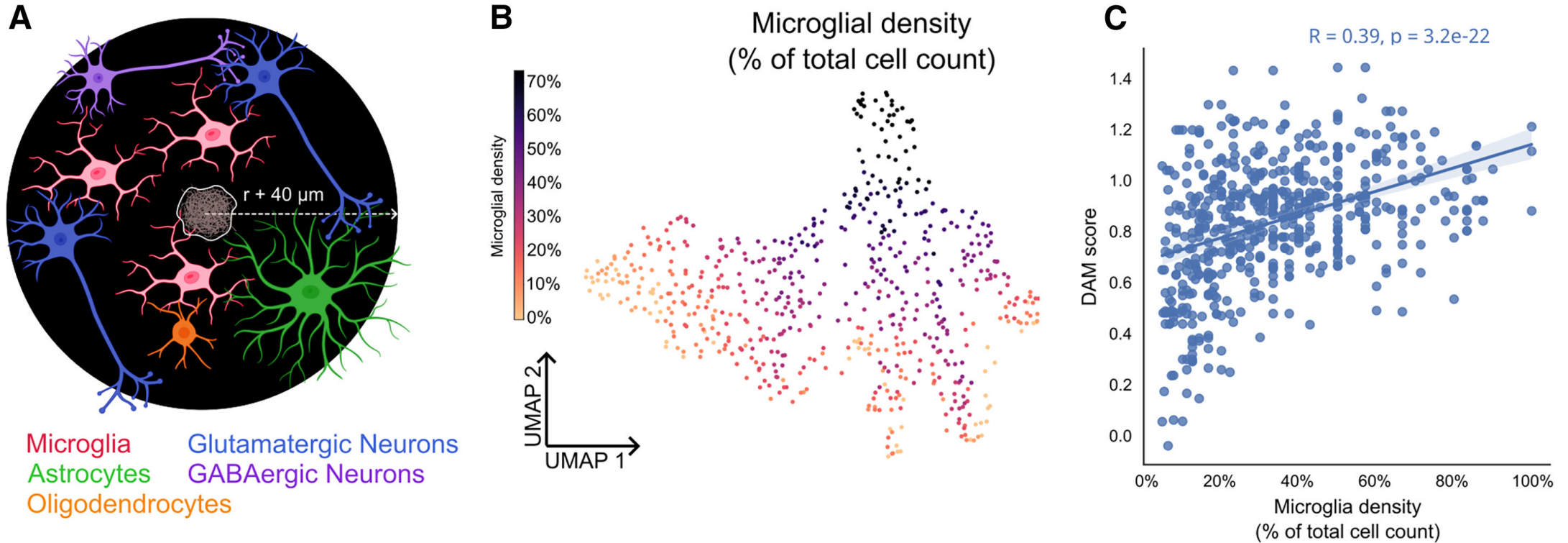
Introduction

Results

Discussion

ブランク周辺部のミクログリア

CosMx



ミクログリア密度が高いほどDAM遺伝子 ↑

Abstract

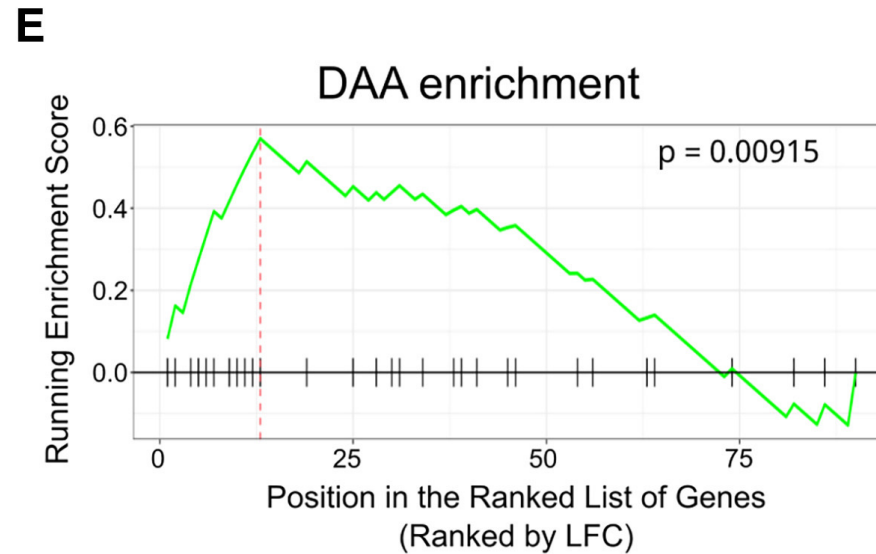
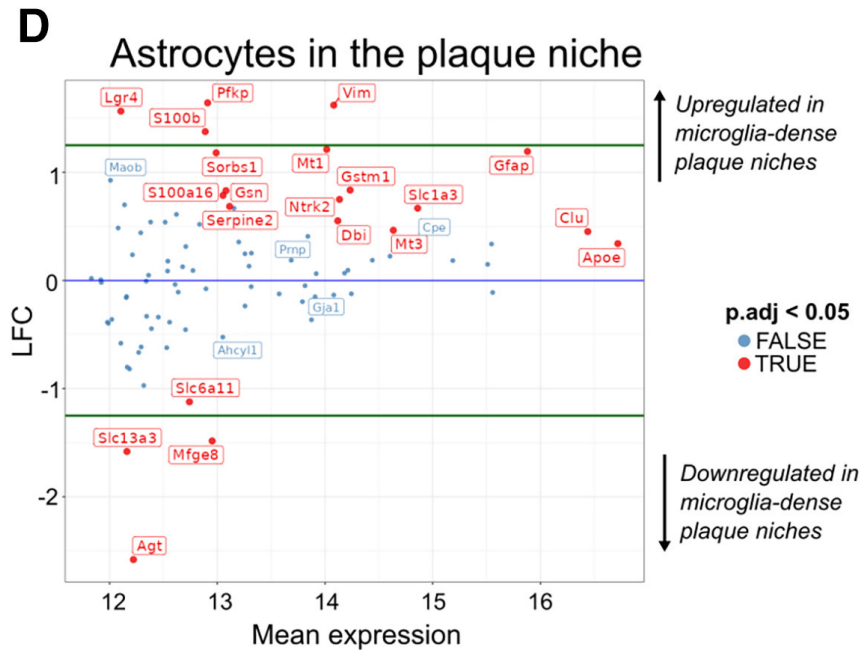
Introduction

Results

Discussion

プラーク周辺部のアストロサイト

CosMx



病変部ではミクログリア・アストロサイトの表現型が変化する

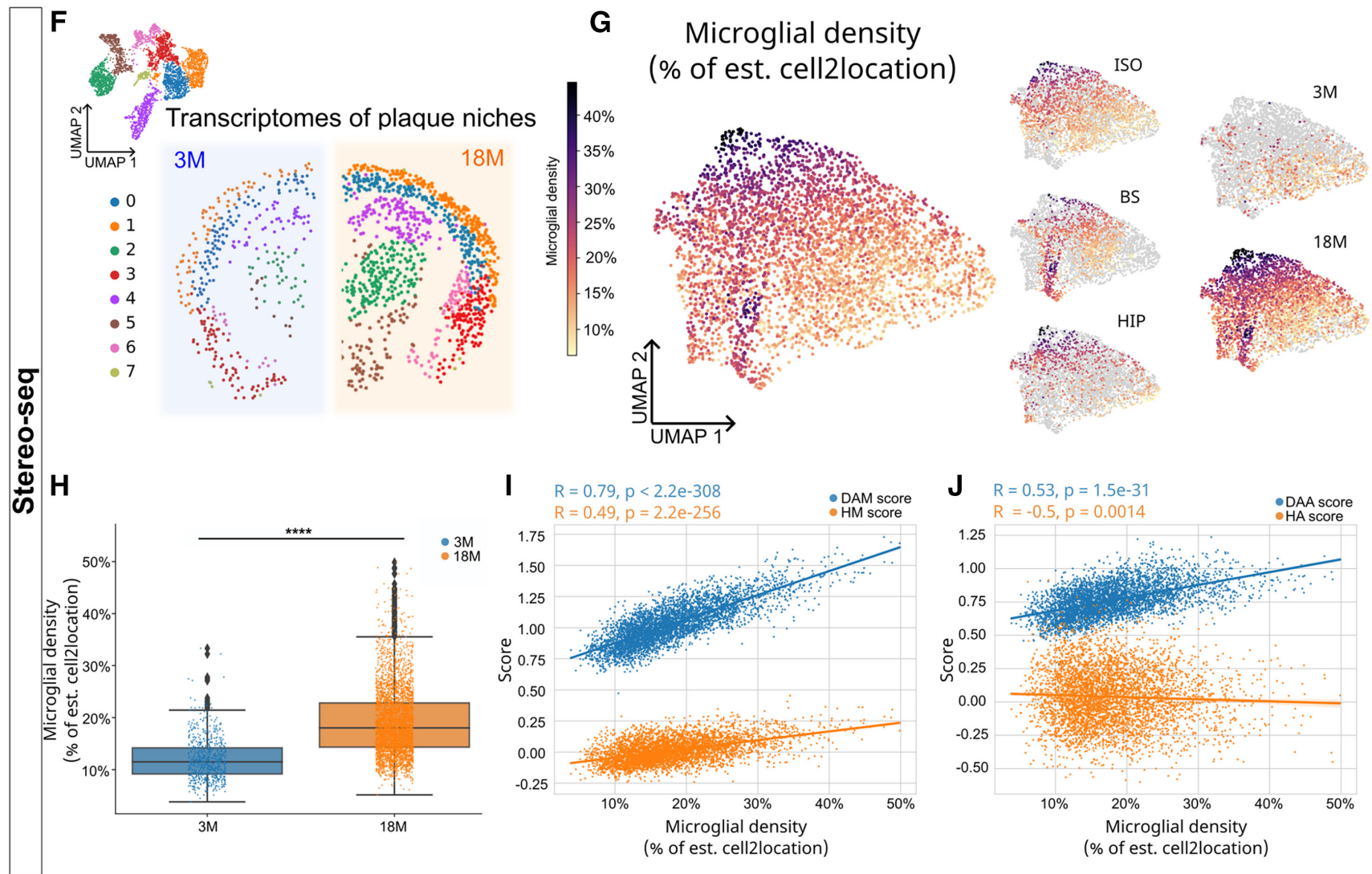
Abstract

Introduction

Results

Discussion

ミクログリア密度がADの重症度を表す



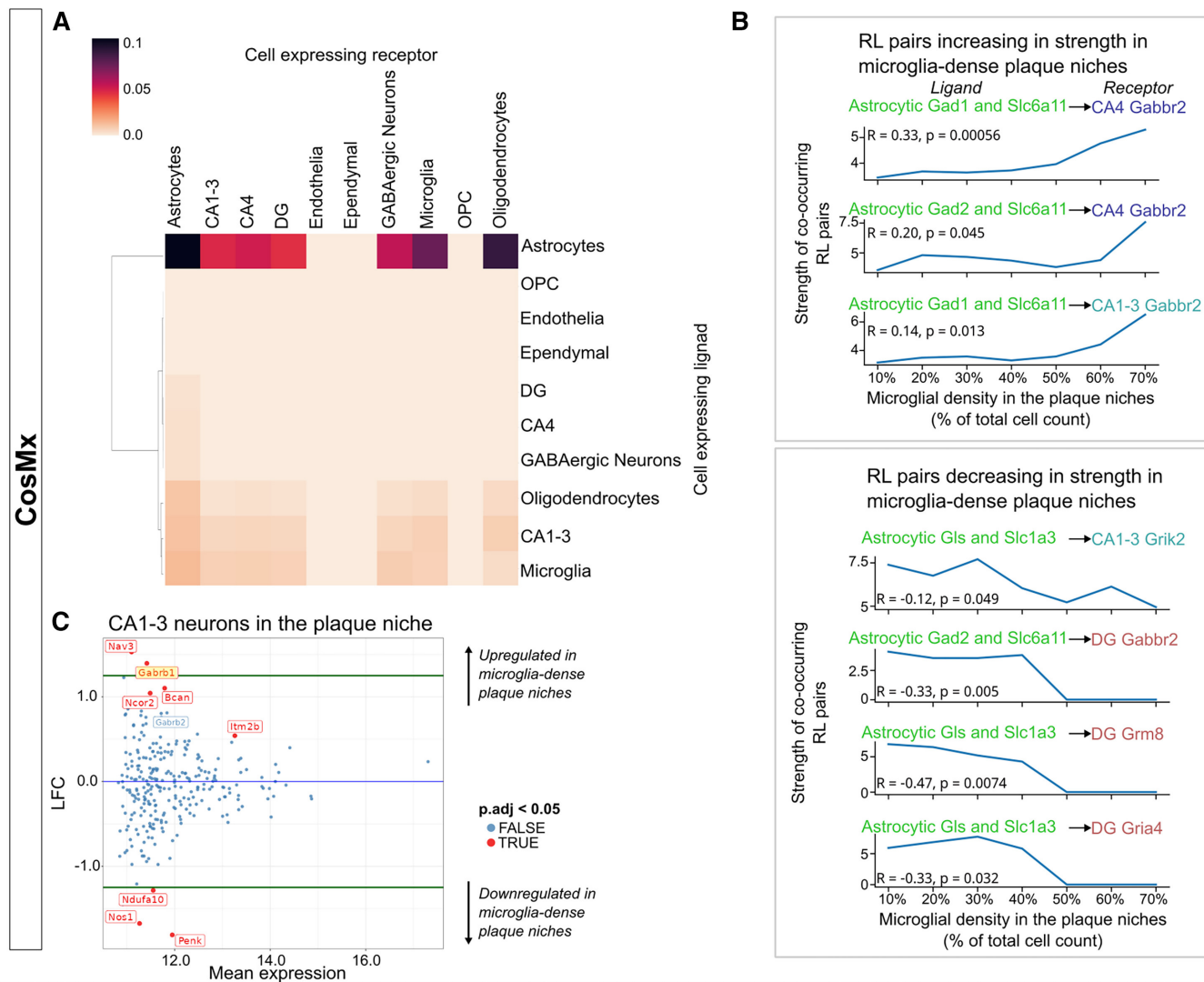
Abstract

Introduction

Results

Discussion

アストロサイトとニューロンのクロストーク



- アストロサイトがさまざまな細胞種にシグナルを送る
ハブのような役割を果たしている？

- グルタミン作動性ニューロン ↓
GABA作動性ニューロン ↑

疾患時、アストロサイトが神経毒性を担う

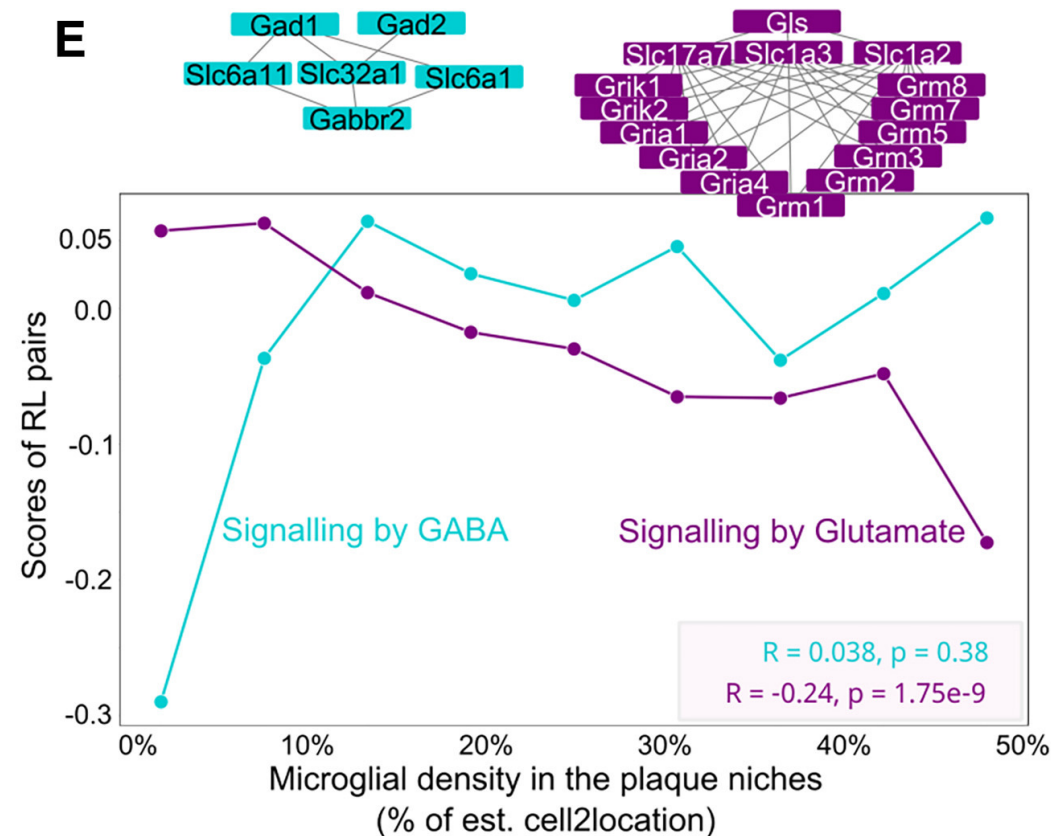
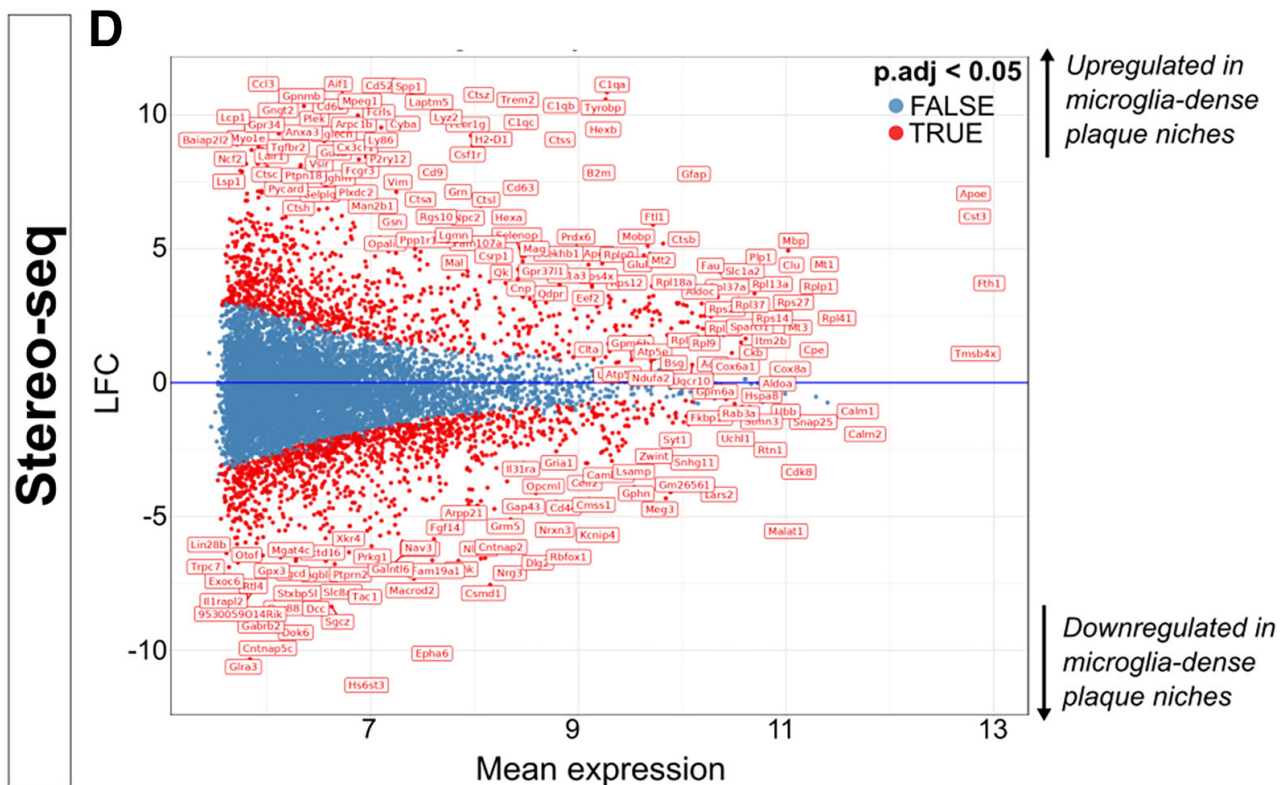
Abstract

Introduction

Results

Discussion

ミクログリア密度が上がると神経毒性は強まる



Abstract

Introduction

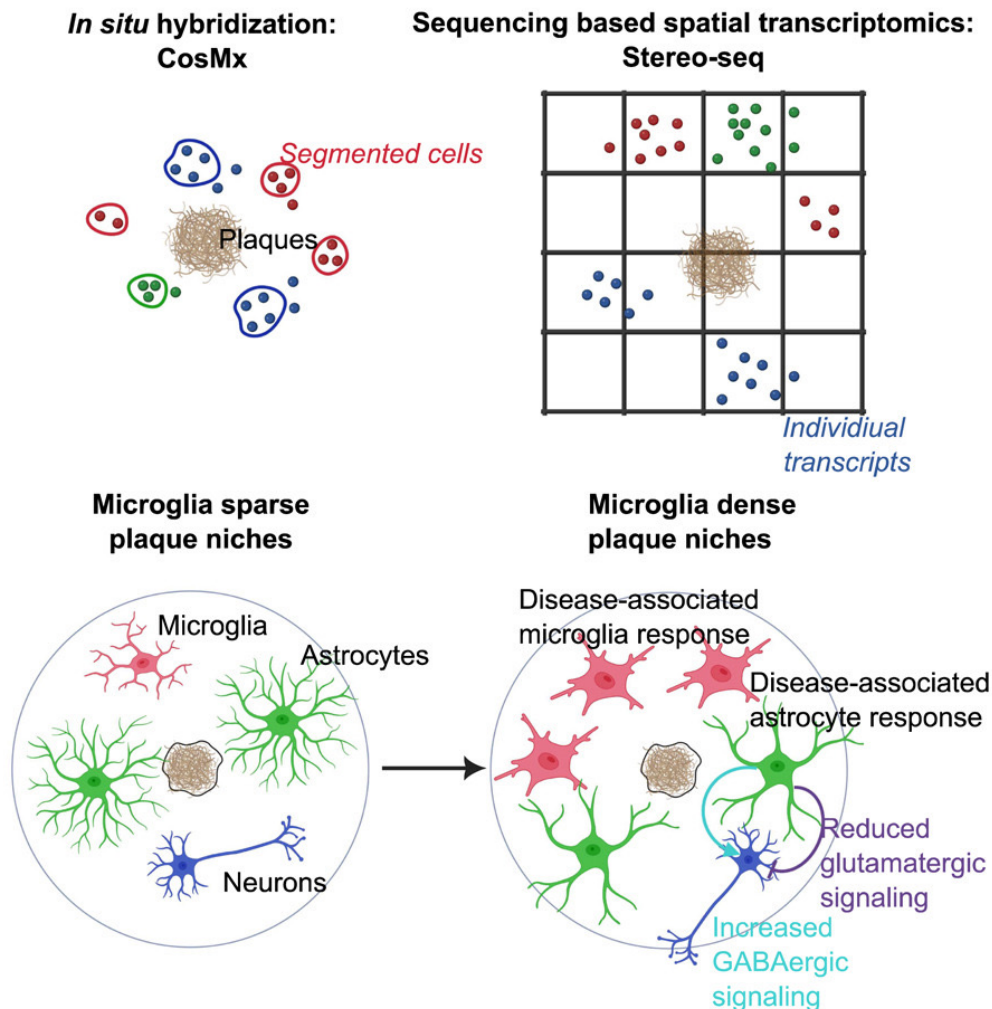
Results

Discussion

まとめ

Techniques

In the local plaque environment



- 以前に発見した**プラーク誘導遺伝子 (PIG)**について、新たなオミクス解析手法により**空間的な発現変動**を明らかにした。
- 病変部にはミクログリアが集積し、**ミクログリア・アストロサイト・ニューロン間**でクロストークが行われる。
- ミクログリア密度が高い病変部ほど、アストロサイトはグルタミン酸作動性ニューロンを抑制・GABA作動性ニューロンを活性化する。

Abstract

Introduction

Results

Discussion

- アストロサイト→ミクログリアだけではなく、相互的なシグナル伝達が行われている可能性も十分にある。
- Stereo-seqはウェットな段階で問題がまだあるが、そこが解決され大規模なデータでも細胞種のクラスタリングが可能になれば空間的オミクス解析はより発展するだろう。