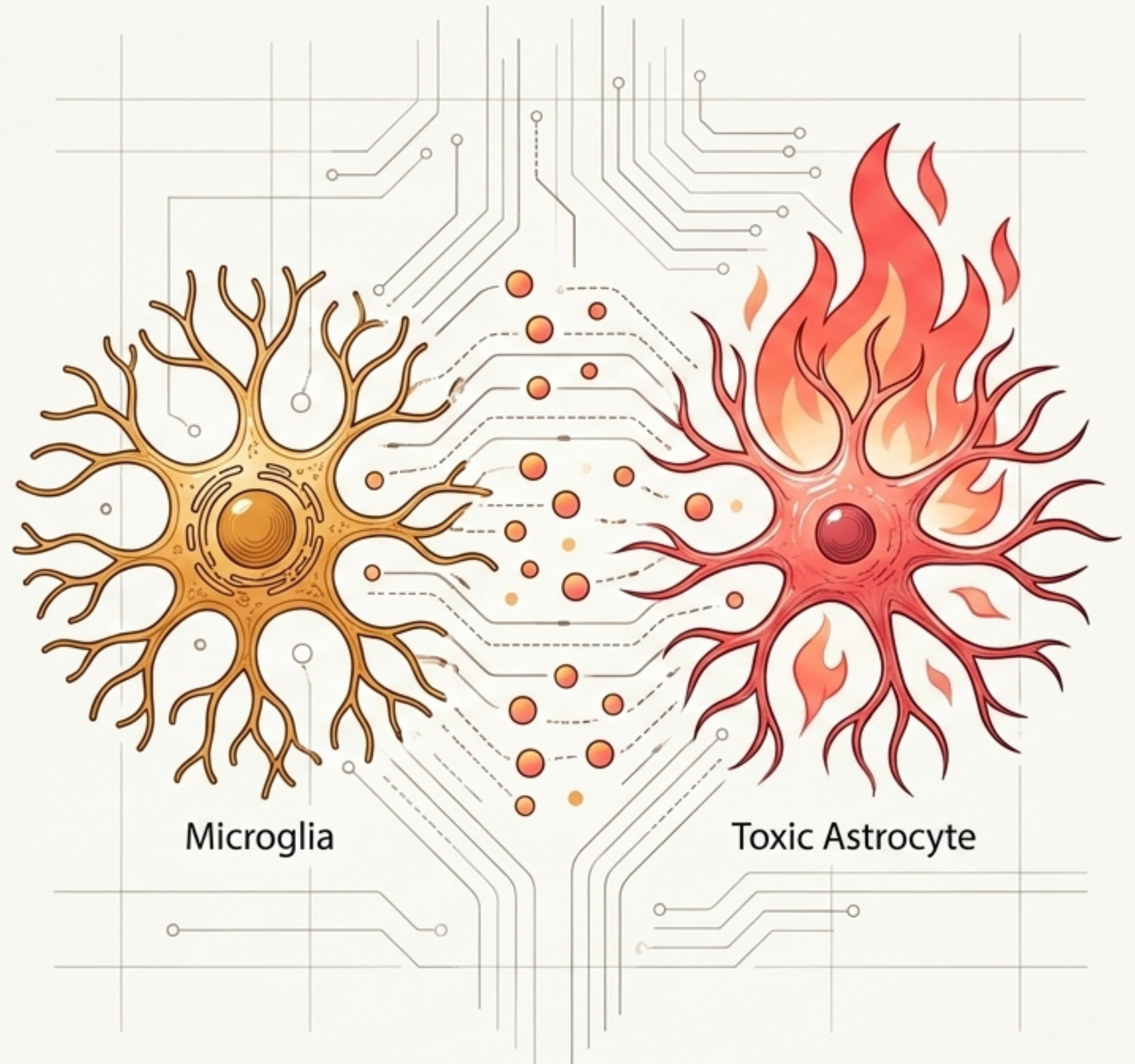


エクソソームを介したミクログリアとアストロサイトの相互作用はパーキンソン病における神経炎症を促進する

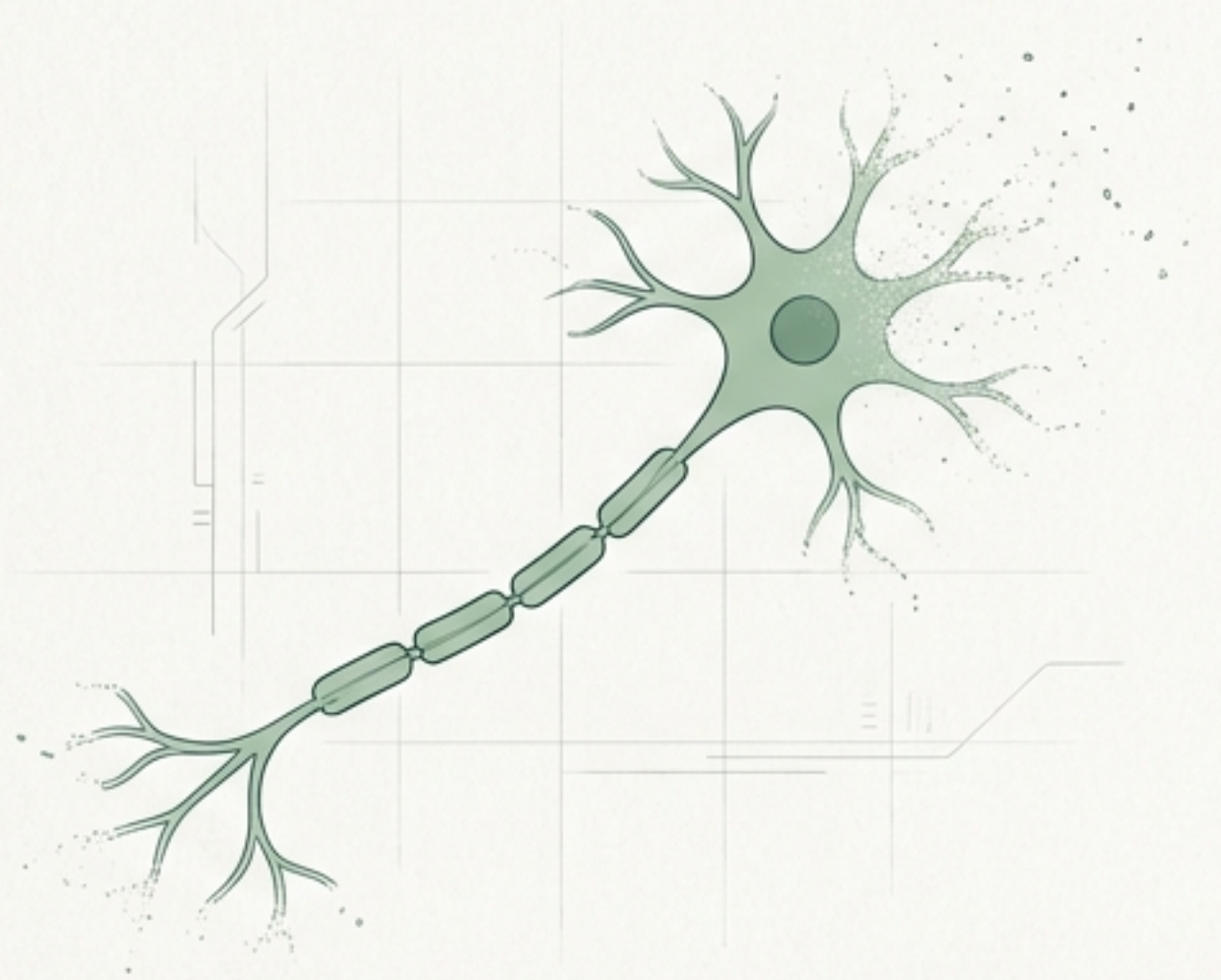
～Peli1：悪循環を断つ
新たな治療標的～

M. Guo *et al.*, Pharmacological Research
219 (2025) 107908



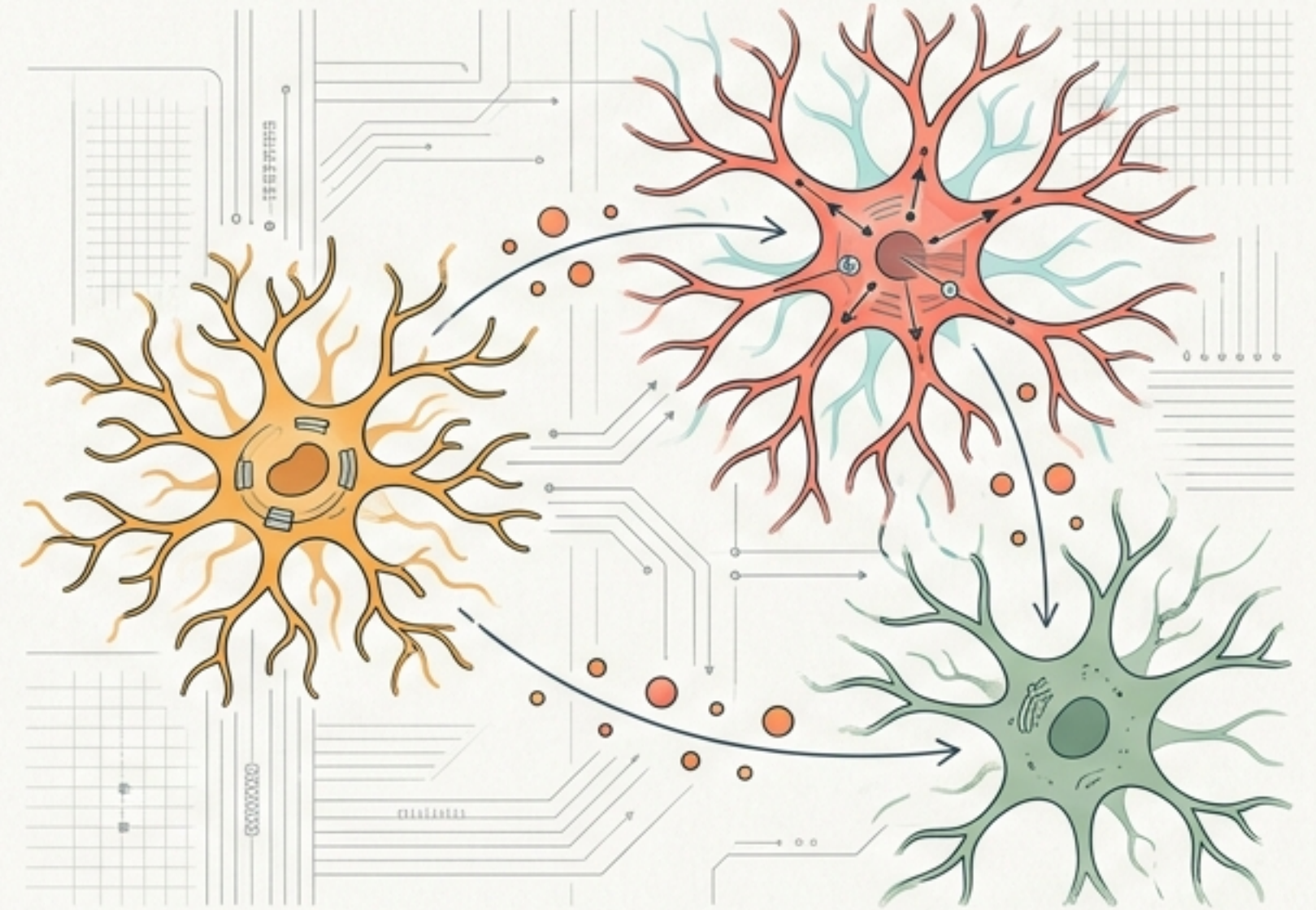
パーキンソン病の新たなパラダイム：ニューロン単独の死から「グリア細胞の暴走」へ

古典的視点：ドパミンニューロンの単独死



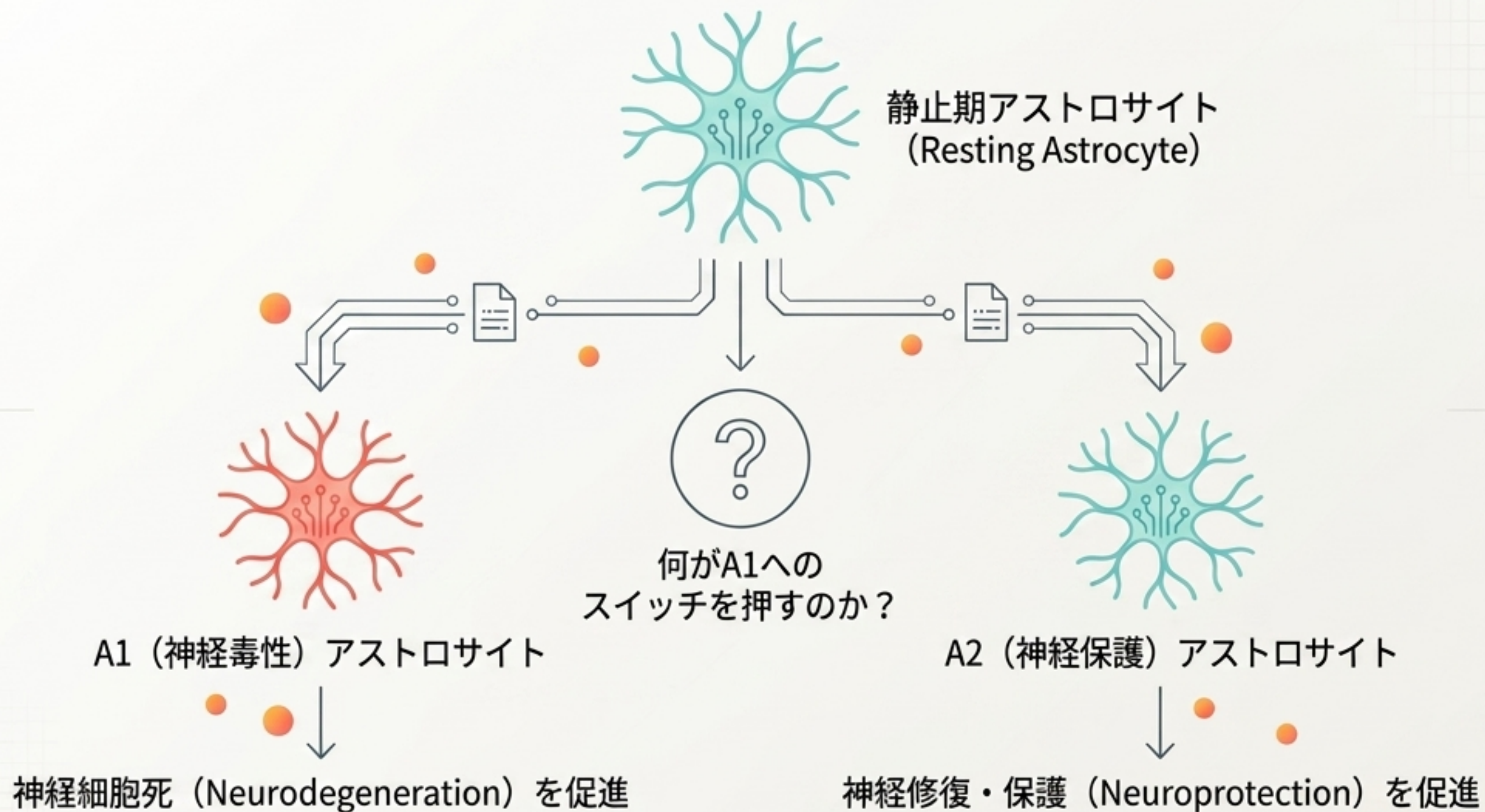
PDの真の犯人は、神経細胞そのものではなく、周囲のグリア細胞（ミクログリアとアストロサイト）が形成する炎症ネットワークにある。

現代の視点：グリア細胞ネットワークによる神経炎症の波及



では、何が『脳の守護者』であるアストロサイトを毒性化させているのか？

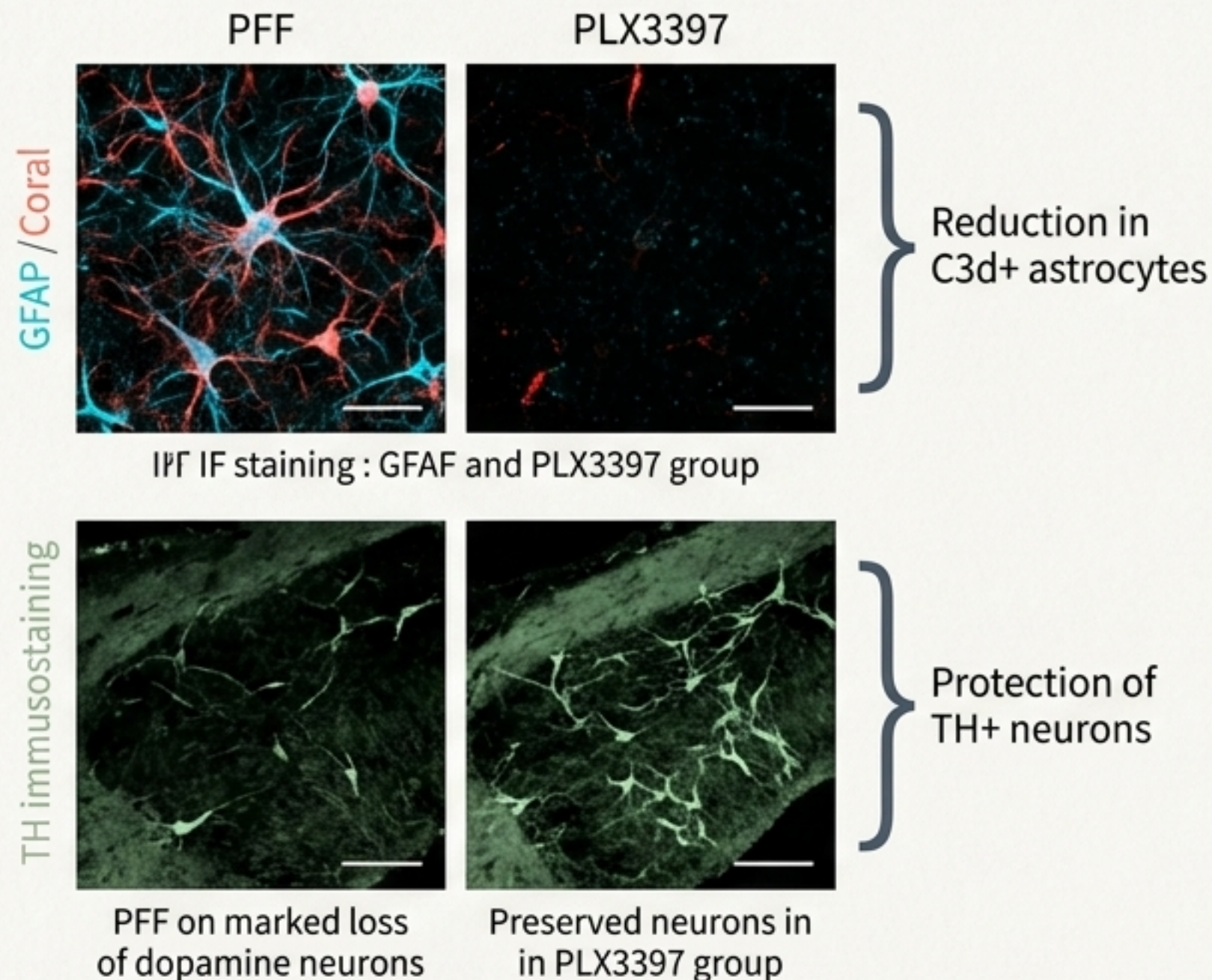
アストロサイトの二面性：保護者（A2）から破壊者（A1）への反転



有害な刺激により、アストロサイトは神経保護機能（A2）を失い、神経毒性（A1）へと豹変する。

凶器の出处：ミクログリアがアストロサイトの毒性化を主導する

VISUAL EVIDENCE



DATA SYNTHESIS



毒性化 (C3d+) アストロサイト：
有意に減少 (** $p < 0.001$)

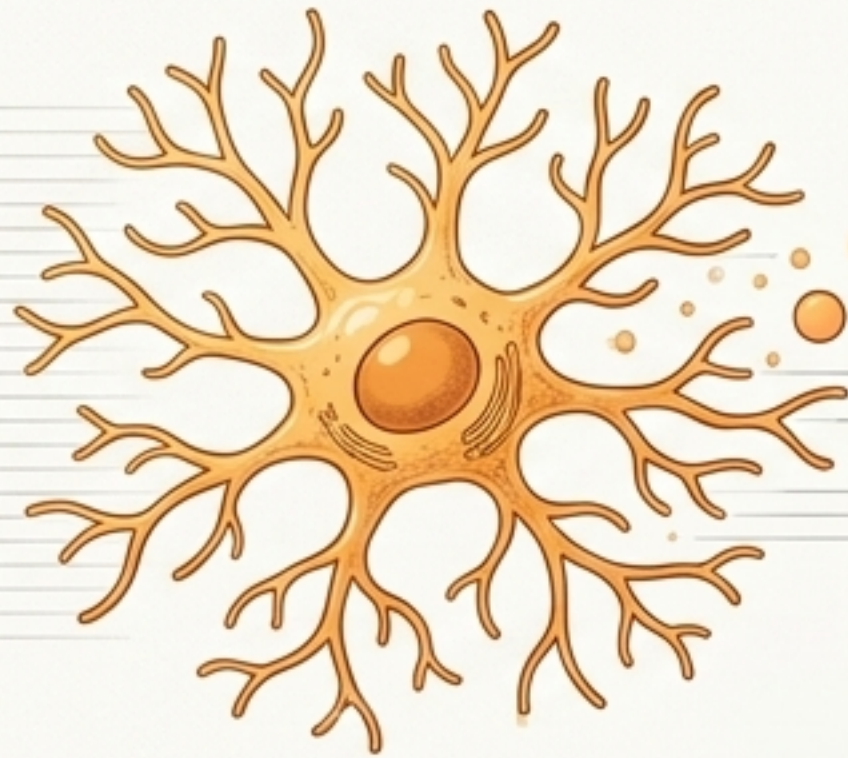


ドパミン神経 (TH+) の生存率：
劇的に回復 (** $p < 0.01$)

PLX3397を用いてミクログリアを枯渇させると、
 α -syn PFFによるアストロサイトの神経毒性化 (A1
化) が阻止され、ドパミン神経が保護される。

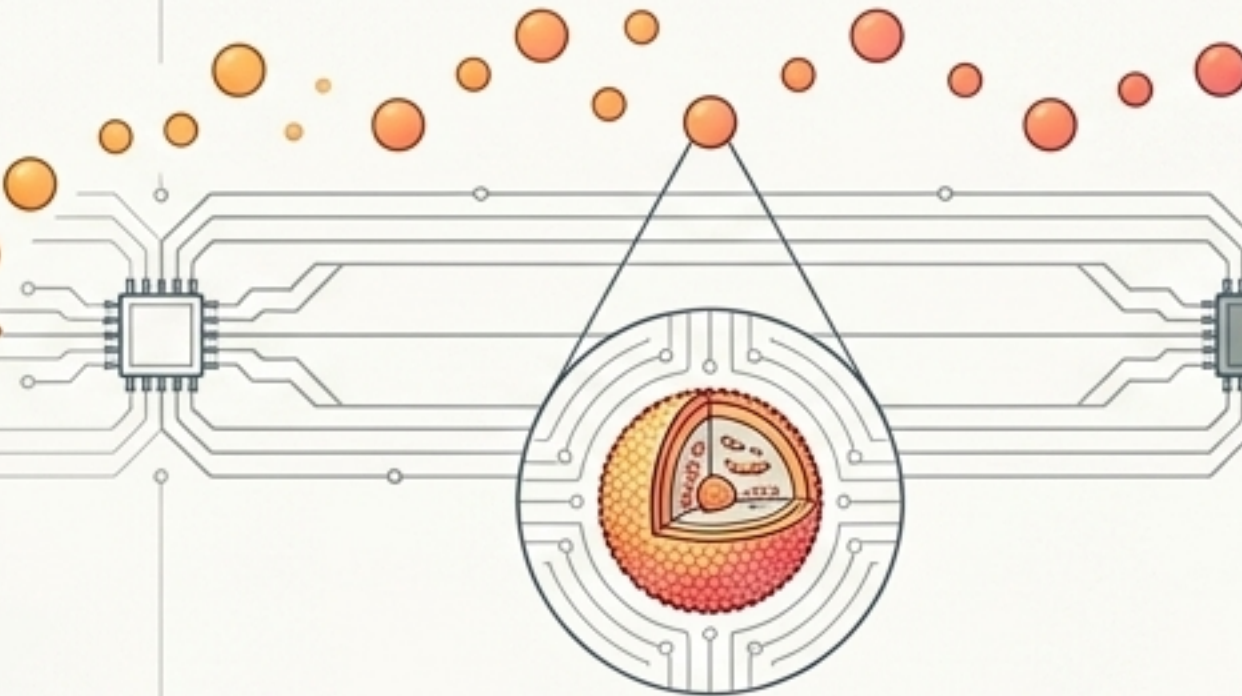
致命的な配達手段：細胞間メッセンジャー「エクソソーム」

Step 1: ミクログリアの活性化



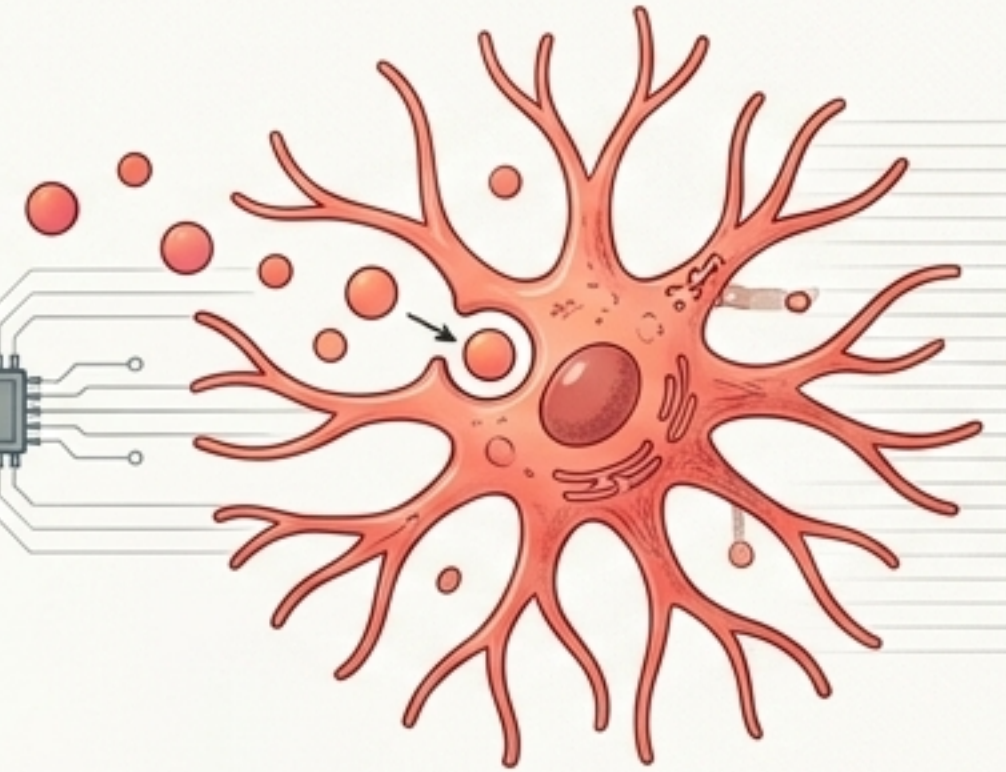
病的刺激 (α -syn PFF) によりミクログリアが警戒状態へ移行。

Step 2: エクソソームの放出



活性化ミクログリアから、メッセージを詰め込んだナノサイズのカプセル（エクソソーム）が放出される。

Step 3: アストロサイトへの到達



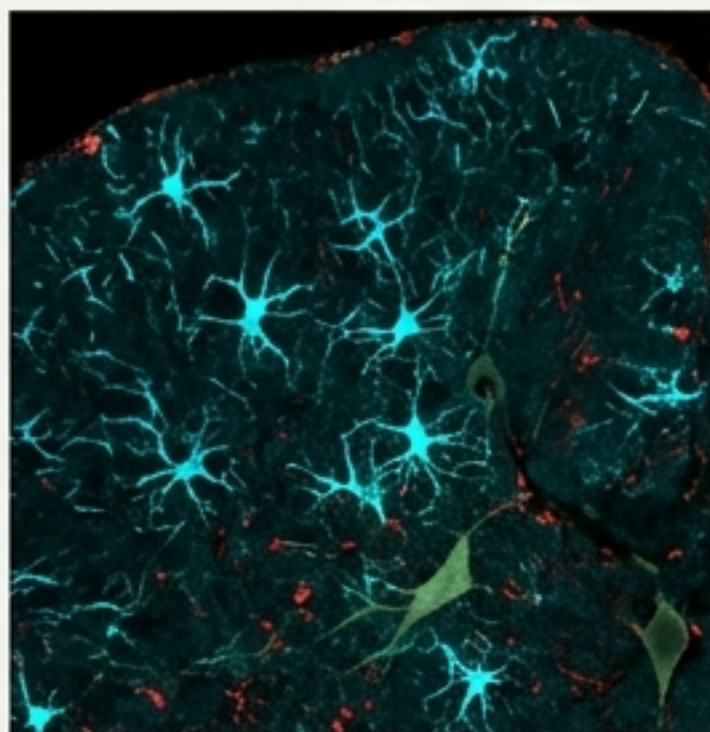
エクソソームがターゲットに取り込まれ、毒性化のスイッチを入れる。

サイトカインの単純な分泌だけでなく、活性化ミクログリアが放出するナノサイズの小胞「エクソソーム」が、毒性化シグナルの決定的な運び屋として機能している。

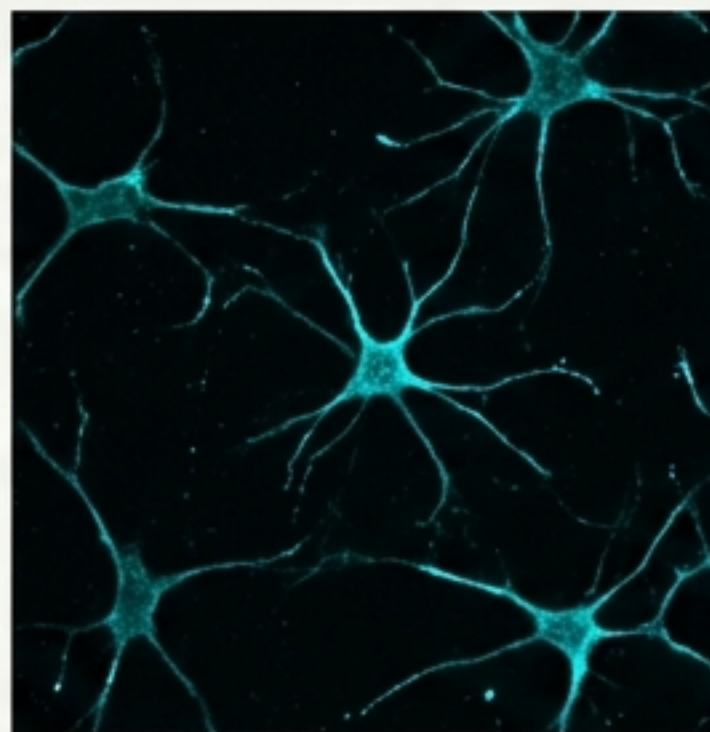
決定的証拠：AM-Exo単独でアストロサイトを毒性化できる

RM-Exo（安静時ミクログリア由来）

Brain Slice IF



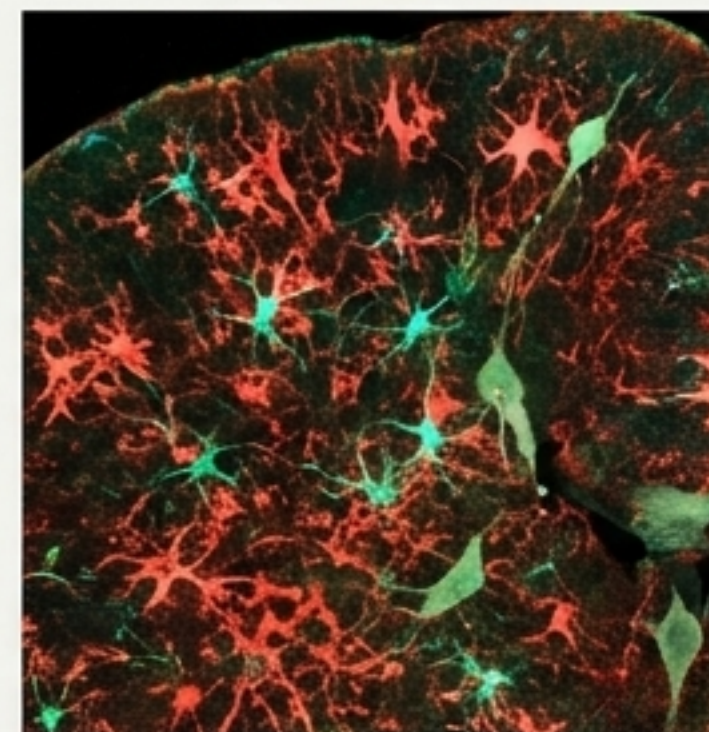
In Vitro Cell Culture



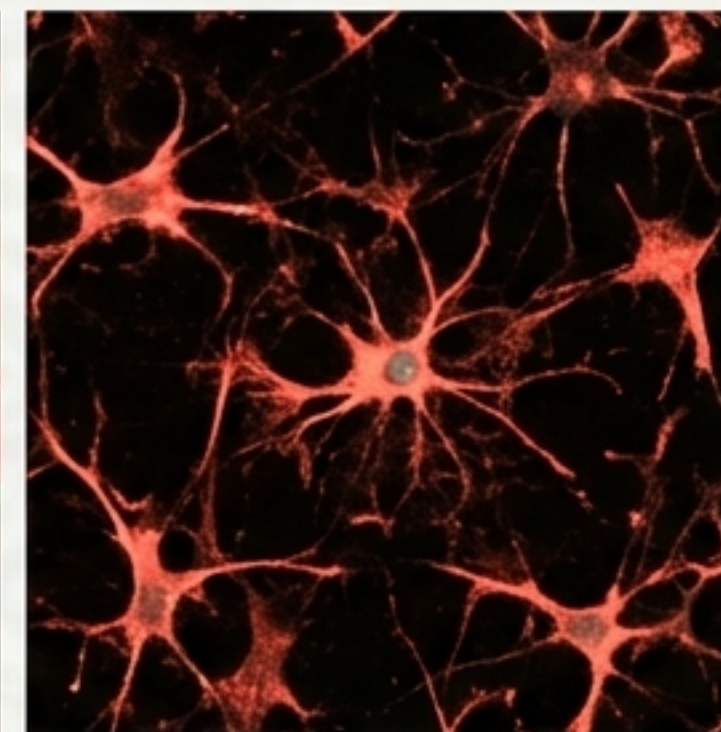
アストロサイトは穏やかな状態（A2/静止期）を維持。

AM-Exo（活性化ミクログリア由来）

Brain Slice IF



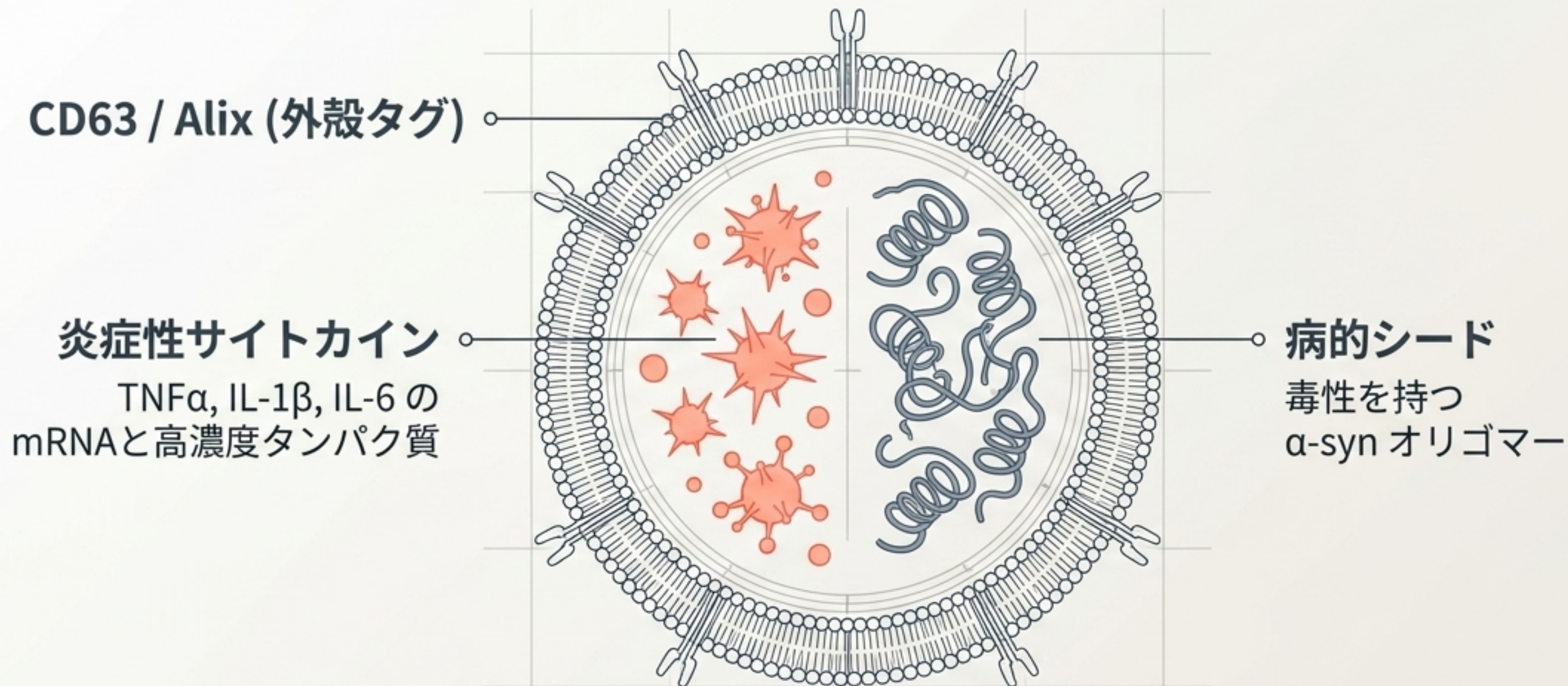
In Vitro Cell Culture



強烈なA1マーカー（C3d）の発現。画面全体が毒性化状態を示す。

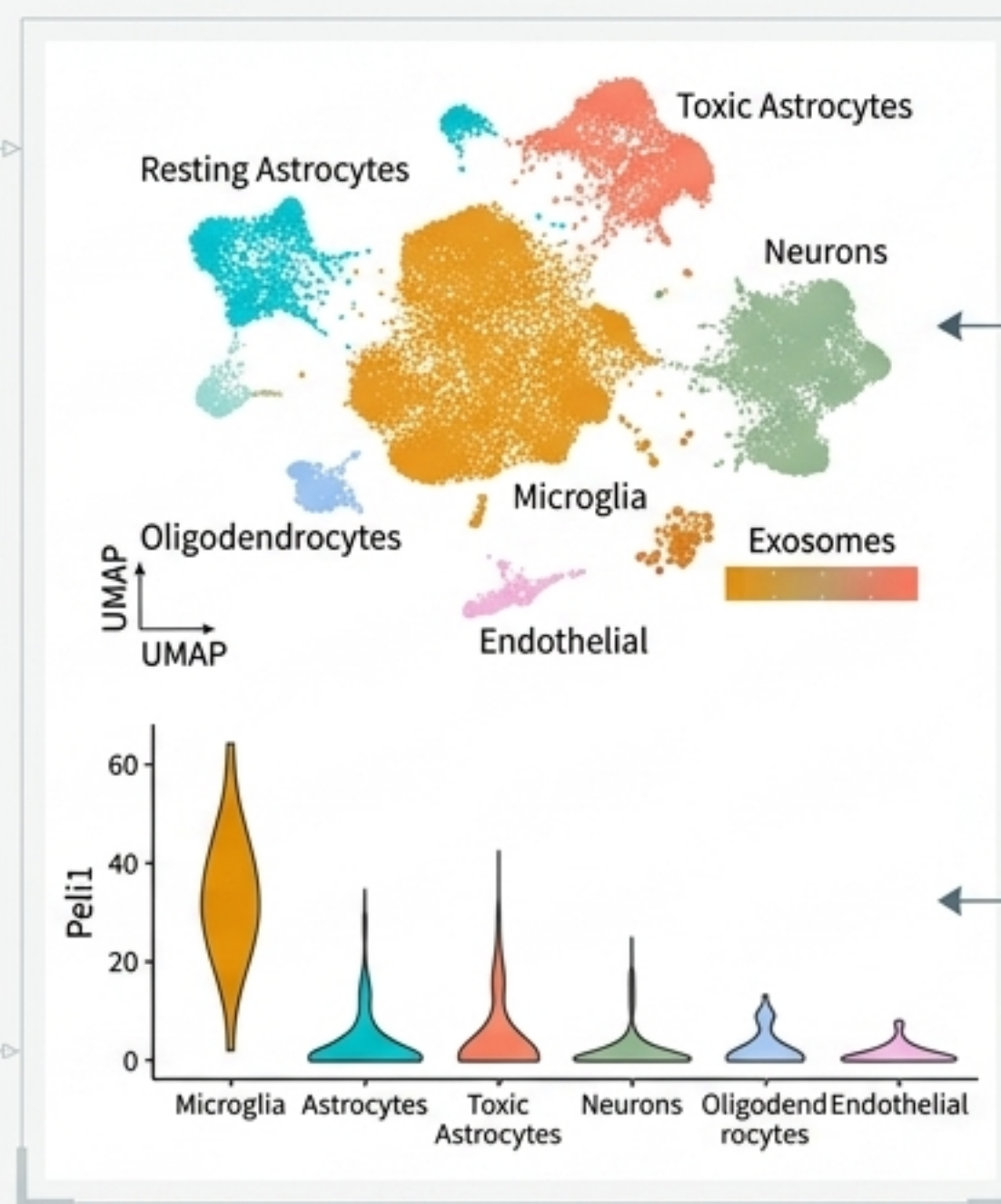
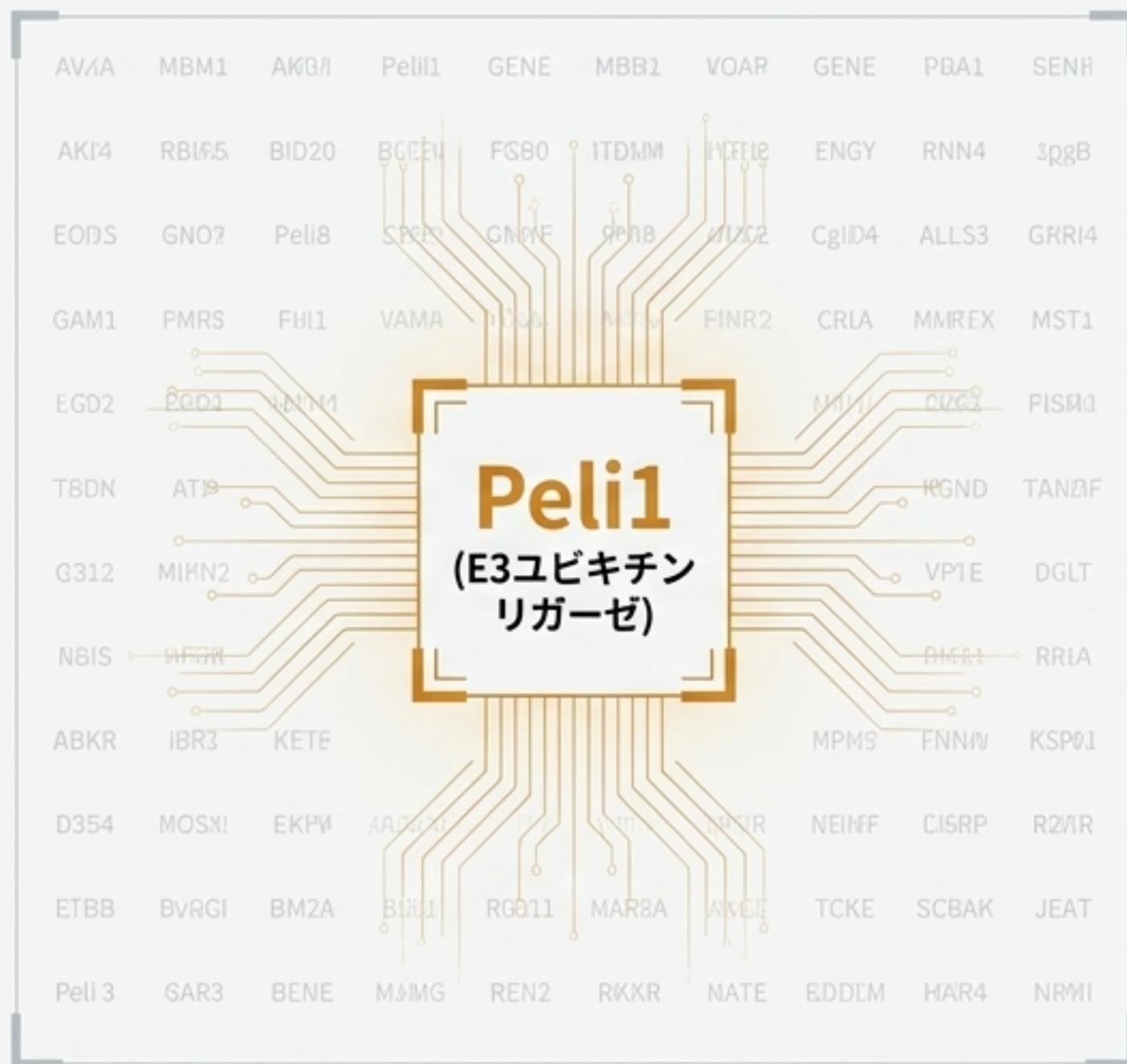
In vivo / In vitro 両方において、活性化ミクログリア由来エクソソーム（AM-Exo）を投与するだけで、アストロサイトのA1表現型への劇的な転換が引き起こされる。

エクソソームの解剖：破壊的な「ペイロード」



AM-Exoの内部には、高濃度の炎症性因子と病的な α -synオリゴマーが詰め込まれており、これがアストロサイトを直接的に狂わせる原因となる。

司令塔の特定：ミクログリア特異的タンパク質「Peli1」



PD患者の黒質（SN）において、Peli1発現が有意に上昇

脳内の様々な細胞の中で、ミクログリアに特異的に高発現している

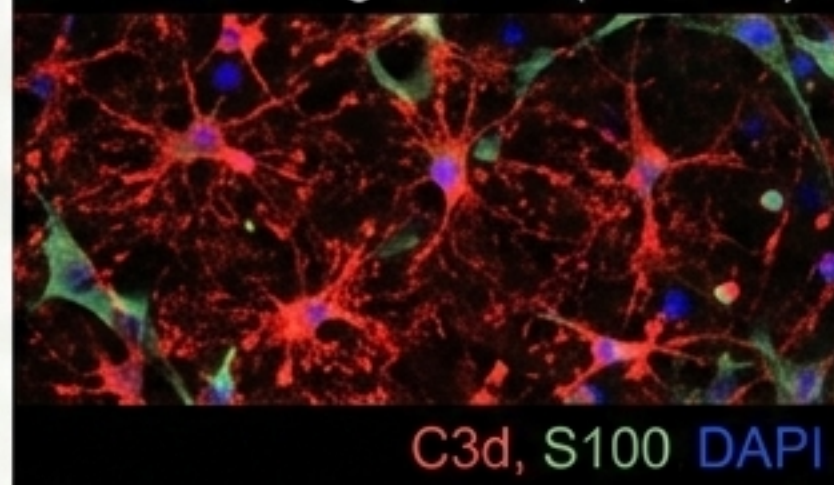
Peli1は、ミクログリアの活性化と有毒なエクソソームの放出を制御する「マスター・スイッチ」である。

Peli1の沈黙：毒性エクソソームの供給を断つ

Peli1 Knockdown
なし / Scr

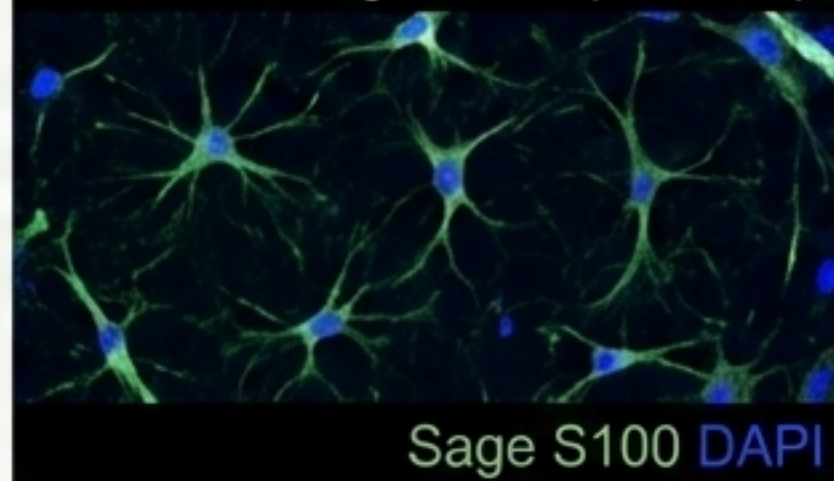
Peli1 Knockdown
あり / Peli1 KD

AM-Exo / Figure 3H (AM CM)



Peli1 抑制なし：
毒性アストロサイトの海

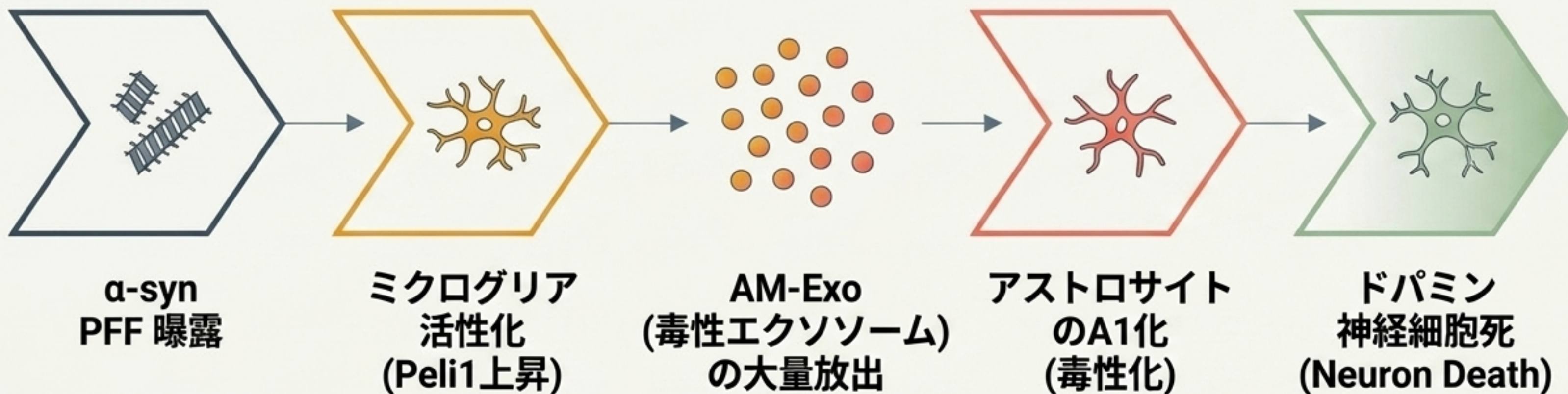
AM-Exo // Figure 3H (AM CM)



Peli1 抑制あり：
毒性化が完全に沈静化

ミクログリアのPeli1をノックダウン（抑制）すると、AM-Exoを介したアストロサイトの神経毒性化が完全にキャンセルされる。

破壊のドミノ効果：一方通行の崩壊？



これまでのデータは、Peli1を起点とした『一方通行』の
神経変性カスケードを示している。
しかし、細胞間のコミュニケーションはそれほど単純ではない。

驚くべき発見：双方向の「悪循環（フィードバックループ）」

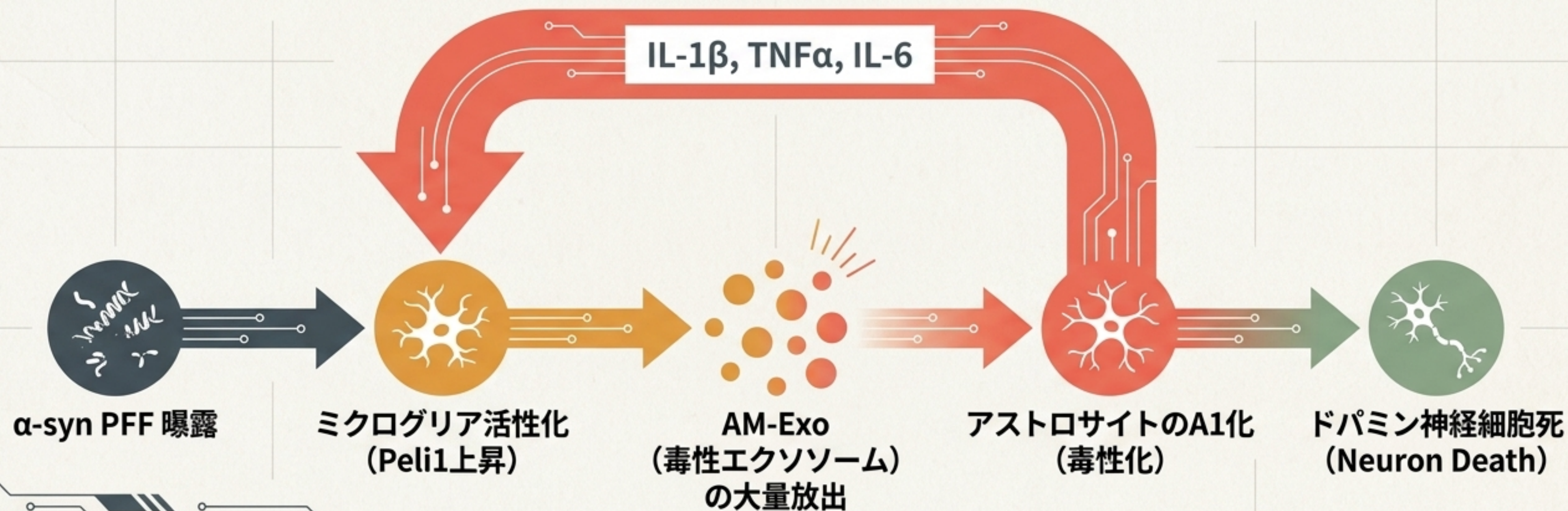
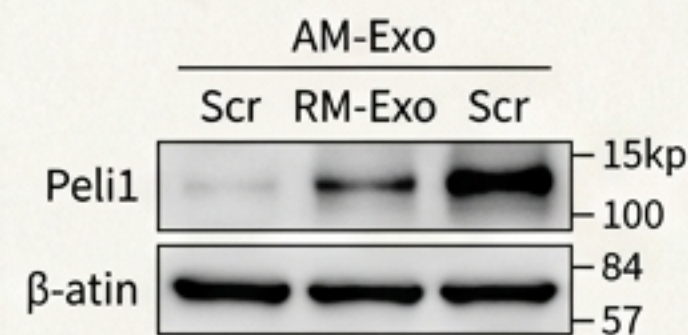


Figure 5G and Figure 5H



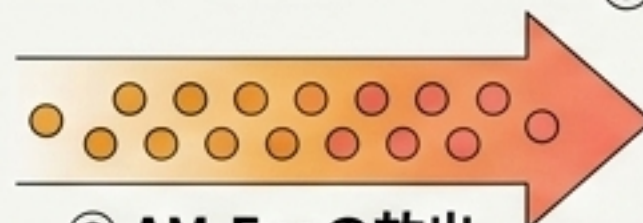
毒性化したアストロサイトは単なる終着点ではない。自ら炎症性サイトカインを放出し、ミクログリアの「Peli1」発現をさらに増強させることで、終わりのない神経炎症のループを形成する。

Synthesis：パーキンソン病における神経炎症の完全な回路図

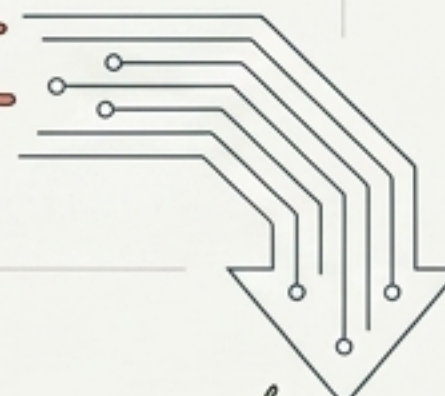
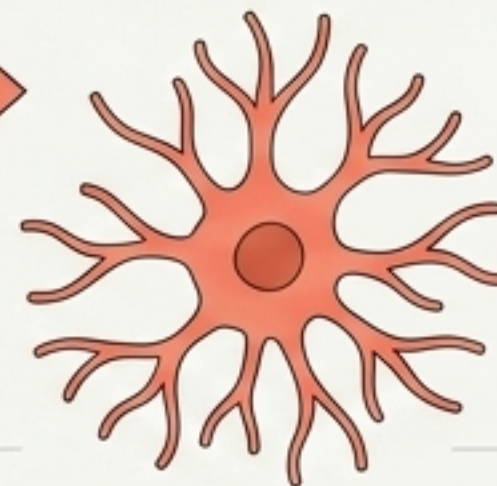
① 反饋性炎なミクログリア



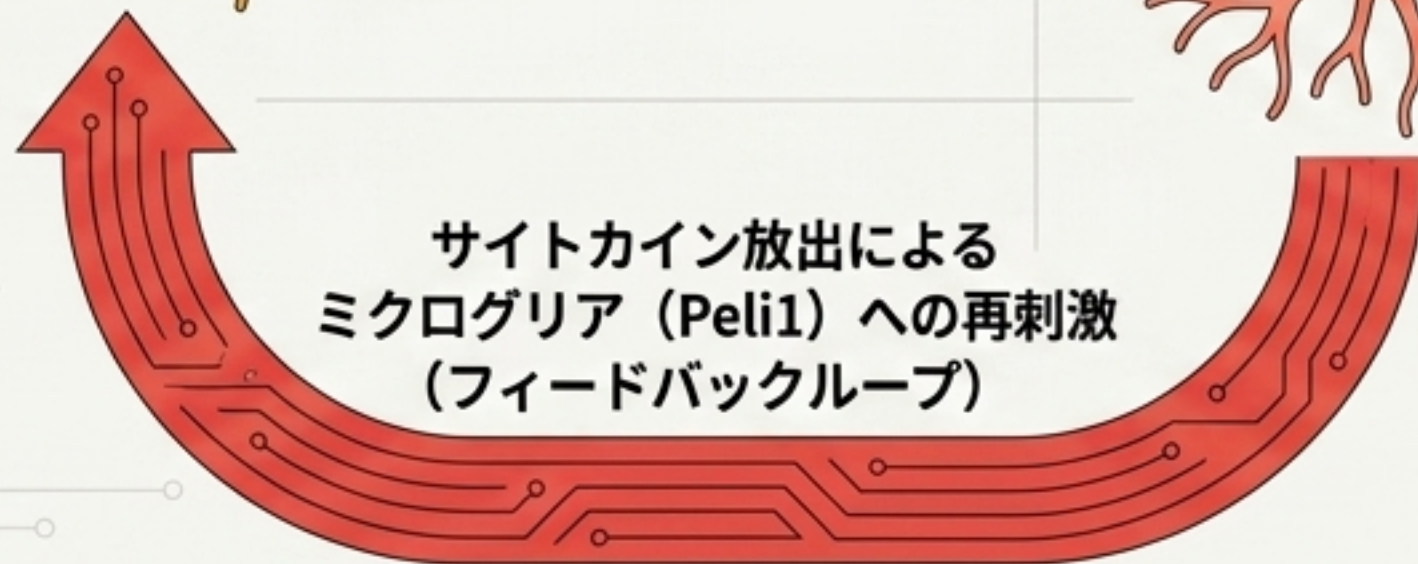
② AM-Exoの放出



③ アストロサイトの毒性化



サイトカイン放出による
ミクログリア (Peli1) への再刺激
(フィードバックループ)



⑤ 最終的な神経細胞障害への波及

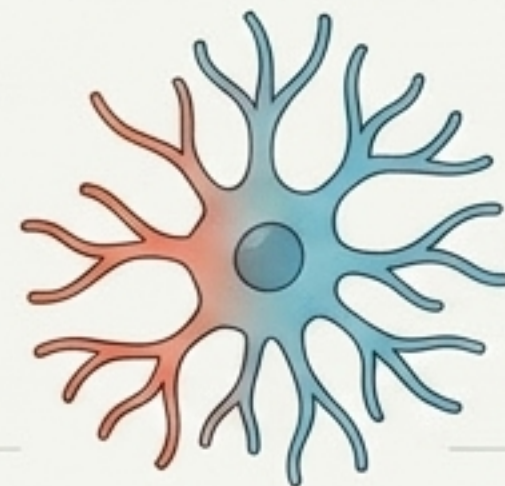
ミクログリアとアストロサイトが互いに炎症を増幅し合う、燃え盛る『死の回路』。
これがPDにおける神経細胞死を永続化させている。

パラダイムの転換：「ネットワークのハブ」を叩く

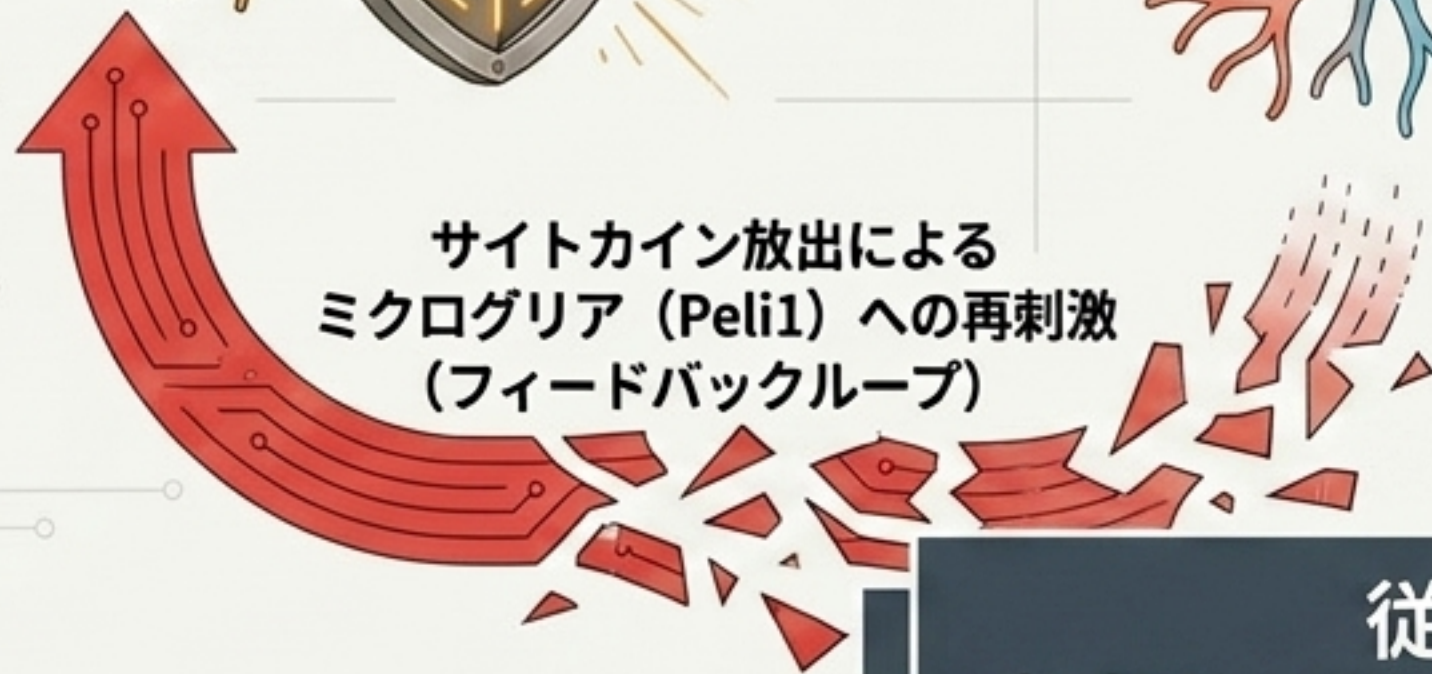
反饋性炎なミクログリア



アストロサイトの毒性化

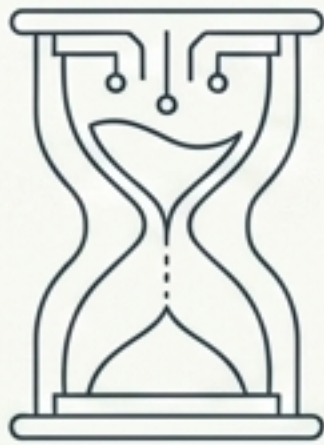


サイトカイン放出による
ミクログリア (Peli1) への再刺激
(フィードバックループ)



従来の単一ターゲット治療ではなく、
炎症ネットワークのハブである『Peli1』を阻害
(ブレーカーを落とす) することで、この双方
向の悪循環を根元から断ち切ることができる。

科学的誠実さと未来への展望 (Rigor & Future)



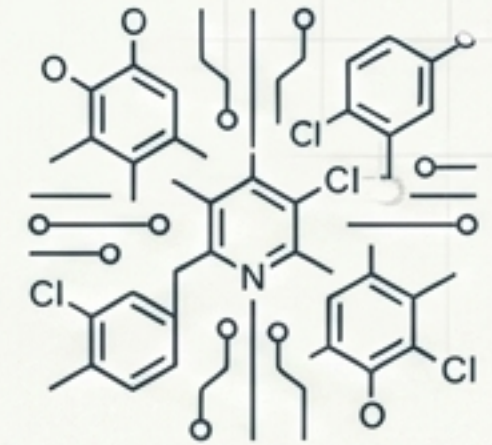
短期観察の限界

本研究は1ヶ月間の観察であり、AM-Exoの長期的影響や、パーキンソン病の進行ステージごとの動態解明が今後の課題である。



モデルの制約

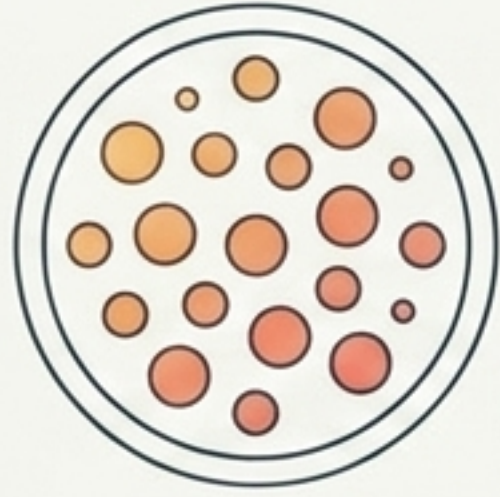
メカニズム解明の一部にBV2細胞株を使用している。初代細胞やPeli1-KOマウスを用いたさらなる厳密な検証が求められる。



今後の展望

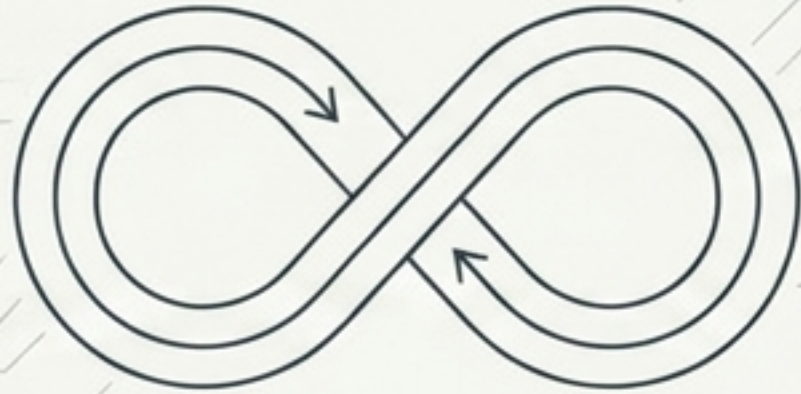
Peli1阻害剤の特異的な開発により、PDの初期段階における全く新しい疾患修飾療法 (Disease-modifying therapy) の実現が期待される。

Executive Summary：悪循環とその破壊者



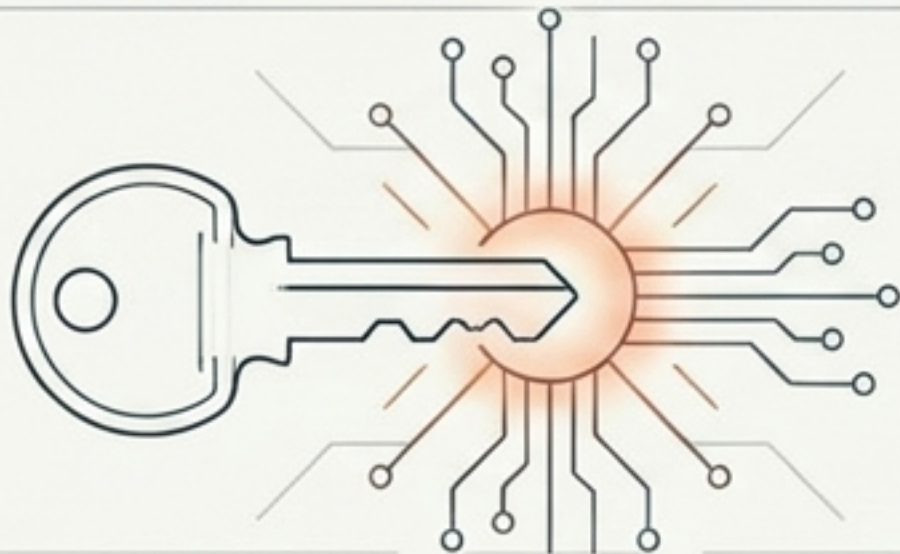
致命的なメッセンジャー

活性化ミクログリアはエクソソーム（AM-Exo）を用いてアストロサイトを神経毒性（A1）へと変貌させる。



燃え盛るフィードバックループ

毒性アストロサイトはミクログリアのPeli1をさらに刺激し、自己増殖的な神経炎症サイクルを形成する。



Peli1というマスターキー

ミクログリアのPeli1を標的とすることは、この悪循環を破壊し、ドパミン神経を救う極めて有望な新戦略である。