

総 説

アルツハイマー病における神経新生障害と神経炎症

石塚俊晶, 高橋(野村)さやか

防医大誌 (2018) 43 (3) : 107-113

要旨:アルツハイマー病では、神経幹細胞の機能や神経新生が低下していることが報告され、病態に関与していることが示唆されている。一方、ミクログリアによる神経炎症もアルツハイマー病の病態への関与が報告されている。家族性アルツハイマー病に関連が深いアミロイド前駆蛋白遺伝子(*APP*)やプレセリニン1遺伝子(*PS1*)などの遺伝子改変マウスを用いた検討により、アミロイド β (*A β*)が海馬の神経新生低下に関与していることが示唆された。また、*A β* がミクログリアにおけるTLR4(Toll-like receptor 4)、RAGE(receptor for advanced glycooxidation endproducts)、NLR(NOD-like receptor)等の受容体を刺激しIL-1 β や腫瘍壊死因子(TNF α)などの炎症性サイトカイン産生を促していることが指摘されている。TNF α やIL-1 β は、成体での神経幹細胞機能を低下させて神経新生を抑制することから、*A β* はミクログリアを中心とした神経炎症を惹起し神経障害および神経新生障害の持続により神経変性の進行を形成している可能性が示唆されている。それゆえ、新たな治療標的としての「神経炎症」および「神経新生障害」が注目されており、今後の「抗炎症作用を併せ持つ神経新生促進薬」の創薬研究が期待される。

索引用語: 神経幹細胞 / 神経新生 / ミクログリア / アミロイド β / 炎症性サイトカイン

はじめに

かつては、成体の脳で新たな神経細胞は作れないと考えられてきた。しかし、1962年Altmanが $[H^3]$ -チミジンを用いて増殖活性を持つ神経細胞の標識を行い、成体ラット脳で神経新生がみられることを明らかにした¹⁾。また、げっ歯類の成体脳において、側脳室脳室下帯(subventricular zone; SVZ) および海馬歯状回顆粒細胞下層(subgranular zone; SGZ)で、自己増殖活性と神経細胞へ分化しうる活性を併せ持つ神経幹細胞の存在が明らかになり^{2, 3)}、ヒトの成体脳でも神経幹細胞による神経新生が確認されている⁴⁾。

これまで、成体脳の神経新生は、脳に何らかの損傷が起こった時の代償機構と考えられてきた。実際、外傷性脳損傷⁵⁾や脳虚血⁶⁾によってSGZやSVZでの神経新生の亢進が報告されているが、いずれも一時的で神経機能の回復には

寄与していないとの指摘もある。また、アルツハイマー病やパーキンソン病等の神経変性疾患あるいはうつ病や統合失調症等の精神疾患では、神経幹細胞の機能や神経新生が低下していることが報告され、これらの疾患の病態への関与が示唆されている⁷⁻¹⁰⁾。それゆえ、神経変性疾患や精神疾患における神経新生障害が新たな治療標的として注目されている。

一方、アルツハイマー病患者による大規模解析により、脳脊髄液でIL-1 β やTNF α の有意な上昇がみられることが報告された¹¹⁾。また、アルツハイマー病患者の剖検脳では、TNF α 、IL-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカインやMCP-1などのケモカイン陽性のミクログリアが多く観察されること、非ステロイド性抗炎症薬をアルツハイマー病のモデル動物に投与すると病状の進行が一部抑制されることなどから、ミクログリアによる神経炎症がアルツハイマー病の病態に関与

していることが示唆される。

そこで、本総説では、アルツハイマー病で神経幹細胞の機能や神経新生にどのような異常がみられるのか、その病態機構に神経炎症がどのように関与しているのかを概説する。

アルツハイマー病における神経幹細胞機能および神経新生の異常

進行期のアルツハイマー病患者では著明な海馬の萎縮が認められ⁷⁾、その病態に神経障害と神経新生のアンバランスが指摘されている。これまでの研究により、家族性アルツハイマー病においてはアミロイド前駆蛋白遺伝子 (*APP*) やアミロイド前駆蛋白 (*APP*) のプロセッシングに関与するプレセリニン1遺伝子 (*PS1*)、プレセリニン2遺伝子 (*PS2*) の異常¹²⁾ が、孤発

性アルツハイマー病ではプレセリニン1 (*PS1*) 蛋白の形態的異常¹³⁾ が報告されている。特に、*APP*のβセクレターゼ切断部位近傍に存在するSwedish変異 (KM670/671NL)、γセクレターゼ切断部位近傍に存在するLondon変異 (V717I) およびIndiana 変異 (V717F) は、アミロイドβ (*Aβ*) あるいは凝集性の高い*Aβ*42の産生と沈着を高めることが明らかになっている (図1, 図2)。マウス・ヒトキメラ*APP*のSwedish変異遺伝子を過剰発現させたマウスでは、12月齢より神経幹細胞の増殖や分化が低下し認知機能の障害がみられる¹⁴⁾。また、ヒト*APP*のIndiana 変異遺伝子過剰発現マウスでは、加齢に伴い*Aβ*42の沈着とともにSGZでの神経幹細胞の増殖低下がみられる¹⁵⁾。一方、*PS1*はγ-セクレターゼを介して*Aβ*産生に関わるが (図1)、

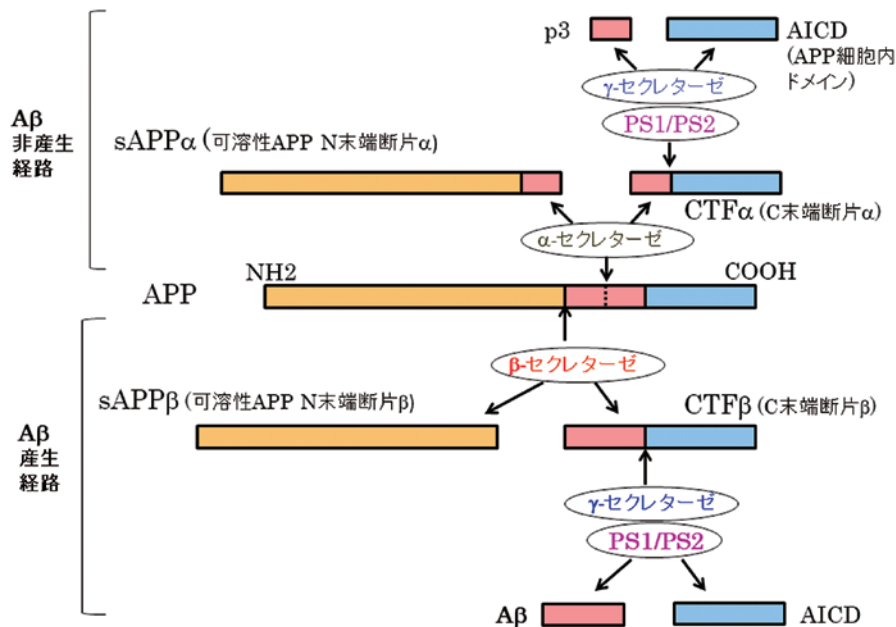


図1. アミロイドβ (*Aβ*) 産生経路および非産生経路におけるアミロイド前駆蛋白質 (*APP*) のプロセッシング

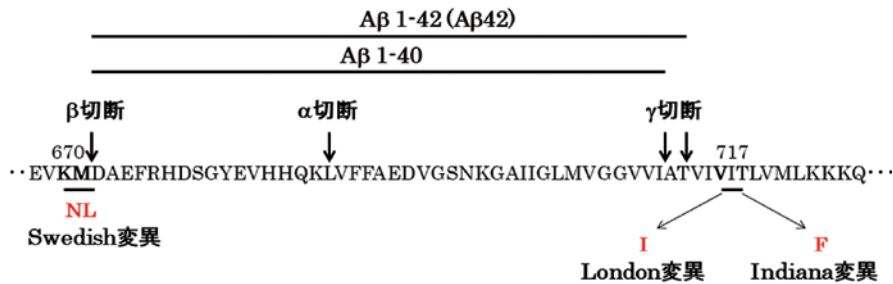


図2. 家族性アルツハイマー病における*APP*遺伝子上の変異

APP 遺伝子の α, β, γ-セクレターゼによる切断箇所を矢印で示した。Swedish変異はβ-セクレターゼによる切断を亢進し、LondonおよびIndiana 変異はγ-セクレターゼの切断を変化させて*Aβ*の総量もしくは*Aβ*42の産出量を変化させる。

NotchやWntシグナルの調節にも関与し、成体脳において神経幹細胞の神経細胞への分化を促進することが報告されている¹⁶⁾。マウス*PS1*のM146V変異遺伝子をノックインしたマウスでは、海馬歯状回での神経幹細胞での増殖や分化、神経新生、恐怖記憶の障害が認められる¹⁷⁾。また、ヒト*PS1*のP117L変異遺伝子過剰発現マウスではSGZ, SVZでの神経幹細胞数の減少が観察され¹⁸⁾、ヒト*PS1*のM146L変異遺伝子やexon 9欠失*PS1*遺伝子 (*PS1* ΔE9) の過剰発現マウスではSGZでの神経新生障害が報告されている¹⁹⁾。さらに、海馬由来の神経幹細胞で*PS1*遺伝子を欠失させると、細胞内のβ-cateninやCREBのリン酸化低下に伴う増殖や分化の低下が認められ²⁰⁾、神経新生障害への関与が示唆されている。マウス*APP*のSwedish変異遺伝子に加えて*PS1* ΔE9遺伝子をダブルノックインさせると、SGZでの神経前駆細胞数の減少が著しくなり²¹⁾、ヒト*APP*のSwedish変異遺伝子および*PS1* ΔE9遺伝子の過剰発現マウスでもSGZでの神経幹細胞での増殖や分化および神経新生の強い障害が報告されている^{22, 23)}。

アルツハイマー病における神経炎症と神経新生異常

上記で示した家族性アルツハイマー病の関連遺伝子の改変マウスを用いた検討により、Aβ

が海馬の神経新生低下に関与していることが示唆されたが、その病態機構に関してはこれまで十分に解明されていなかった。近年、Aβがミクログリアを刺激しIL-1βや腫瘍壊死因子(TNFα)などの炎症性サイトカイン産生を促していることが指摘された²⁴⁾。これまでのin vitroおよびin vivoでの検討より、ミクログリアにおいてAβを認識する受容体として、TLR4 (Toll-like receptor 4), RAGE (receptor for advanced glycoxidation endproducts), NLR (NOD-like receptor) 等が示されている²⁴⁻²⁶⁾。特に、NLRの1つであるNLRP3は、パターン認識受容体としてマクロファージ等の自然免疫担当細胞が特定の刺激因子を認識すると、構造変化を起こしASC (apoptotic speck containing protein with a CARD) やカパーゼ1とともにインフラマソームとよばれる複合体を形成する。その結果、活性化されたカパーゼ1がIL-1βやIL-18のプロセッシングを誘導し炎症を惹起することが知られている。ミクログリアにおいてAβ刺激によりインフラマソームが活性化され、IL-1β, IL-18の分泌亢進が報告されている(図3)²⁶⁾。また、インフラマソームの活性化は活性酸素の産生を促し神経細胞を障害することも明らかになっている²⁷⁾。生体防御におけるインフラマソームは侵入した異物や病原微生物の感染により一過性にのみ活性化が誘導され

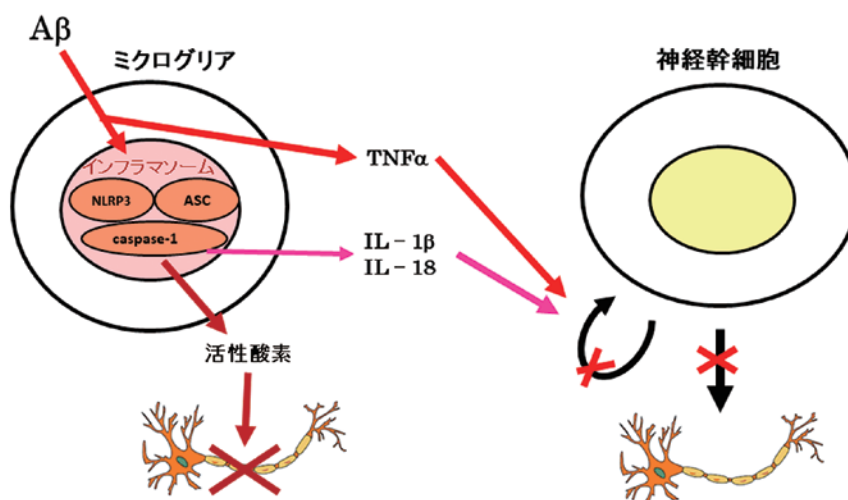


図3. Aβによるミクログリアの活性化がもたらす神経障害および神経新生障害

Aβは、ミクログリアを活性化し活性酸素の産生亢進を介して神経細胞を直接障害する。また、ミクログリアの活性化により産生されたTNFαおよびIL-1β, IL-18等の炎症性サイトカインが神経幹細胞の増殖や分化を抑制し、神経細胞障害後の神経新生にも影響を及ぼしている可能性が示唆される。

るのに対して、アルツハイマー病では病気の進行に伴いA β 等の異常蛋白が増加するため、慢性的にミクログリアでのインフラマソームの活性化が誘導され、過剰な神経炎症と神経障害が持続することが推測される²⁸⁾。

一方、TNF α およびIL-1 β 等の炎症性サイトカインは、神経幹細胞の機能や神経新生に影響を与えることが報告されている。TNF受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いた検討により、TNF α は成体海馬の神経幹細胞機能を低下させて神経新生を抑制することが明らかになっている²⁹⁾。特に、神経幹細胞の神経細胞への分化を抑える作用が強く示唆され³⁰⁾、転写因子STAT3のリン酸化を介した神経分化遺伝子発現の抑制機序が報告されている³¹⁾。また、脳内特異的にIL-1 β 遺伝子を過剰発現させたマウスの検討により、IL-1 β も成体海馬での神経新生を抑制する作用が報告されている³²⁾。IL-1 β は、神経幹細胞の増殖を抑制するだけでなく、神経細胞への分化を抑えグリア細胞への分化を促す作用も示唆されており³³⁾、最近では、神経幹細胞の増殖に関与する核内受容体TLXの発現低下を介した機序が報告されている³⁴⁾。我々も、マウス神経幹細胞を用いたin vitroでの検討において、TNF α およびIL-1 β で刺激すると神経細胞への分化が有意に低下することを明らかにしている(国際幹細胞学会議 (ISSCR 2018) および国際薬理学会議 (WCP 2018) にて発表)。これらの結果より、TNF α やIL-1 β は、成体での神経幹細胞機能を低下させて神経新生を抑制していることが示唆された(図3)。このように、A β はミクログリアを中心とした神経炎症を惹起し神経障害および神経新生障害の持続により神経変性の進行を形成している可能性が示唆されている。

神経炎症と神経新生異常の制御によるアルツハイマー病治療の可能性

以上より、アルツハイマー病において、ミクログリアを中心とした神経炎症を特異的に抑制できれば、神経障害および神経新生障害を改善し神経変性の進行を抑えられる可能性が示唆される。実際、A β によるミクログリア活性化に重要とされるRAGEシグナルの阻害薬である

Azeliragonは、軽度～中等度のアルツハイマー病患者を対象とした臨床試験で有意な認知機能の改善が認められており、現在、Phase III試験が進行中である³⁵⁾。しかし、既にアルツハイマー病を発症し認知機能の低下がみられる症例では、神経障害および神経新生障害がかなり進行していることが予想され、抗炎症薬単独での治療では十分な改善効果が得られない場合が考えられる。TNF α 阻害薬のエタネルセプトは、神経炎症抑制による治療効果を期待されたが、ランダム化二重盲検Phase II試験において有意な認知機能の改善が確認できなかった³⁶⁾。一方、神経新生を直接促進する薬物の開発も行われている。GSK-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β)は、成体脳の神経新生に重要なWntシグナル伝達経路を負に制御している酵素であり、GSK-3 β 阻害薬は神経新生促進薬として期待されていた。これまでに、Tideglusibが、前臨床試験において神経細胞死を抑制し空間認知の改善作用がみられ³⁷⁾、軽度から中等度のアルツハイマー病患者を対象にした予備的研究でも認知機能の改善作用が認められたが³⁸⁾、その後引き続いて行われたPhase IIb臨床試験では有意な効果が得られず中止となった³⁹⁾。また、オメガ-3脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)は神経幹細胞の神経細胞への分化を促進する作用⁴⁰⁾や成体ラット海馬の神経新生を促進する作用⁴¹⁾が報告され、軽度から中等度のアルツハイマー病患者を対象にしたランダム化二重盲検試験が行われたが有意な効果が得られていない⁴²⁾。このように、神経新生促進薬単独での治療では有意な臨床効果が得られていない。近年、A β に対する特異的なリガンドが開発され、脳内のアミロイド沈着がアミロイドPET法により検出できるようになった。これにより、アルツハイマー病におけるA β の脳内沈着は、臨床症状が発現するかなり以前から始まっている可能性が指摘されている。このため、今後は、無症候でもPETイメージングで陽性を示す臨床前段階や軽度認知機能障害(MCI)の段階から積極的に治療介入を行ったり、初期から抗炎症薬と神経新生促進薬を併用するなど、より治療効果を高める取り組みが必要となると考えられる。我々は、現在、核内受容体の1つであるLiver X受容体に着目して

いる。Liver X 受容体アゴニストGW3965は、ヒトAPPのSwedish変異遺伝子、PS1 M146L変異遺伝子およびTau P301L変異遺伝子のトリプルノックインマウスの海馬歯状回における神経幹細胞の数や増殖活性を亢進させる作用が報告されている⁴³⁾。また、最近、共著者の野村らは、脂質代謝には影響せずIL-1 β やIL-6遺伝子の発現を抑制するLiver X 受容体リガンドの創製に成功している⁴⁴⁾。それゆえ、Liver X 受容体作動薬は抗炎症作用と神経新生促進作用を併せ持つ薬物である可能性が考えられており、今後、アルツハイマー病の疾患修飾薬としての有用性を検討していく予定である。

おわりに

アルツハイマー病の神経変性疾患の治療は、これまでコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体アゴニストなどの対症治療薬が中心であり、疾患の進行を遅らせる効果に限定されていた。このため、より根本的な疾患修飾性治療の開発の必要性が求められている。特に、近年、アルツハイマー病の病因蛋白とされるA β の調節薬は、大きな期待を持って臨床治験が行われたが、いずれも有意な治療効果が得られず、脳浮腫や脳炎などの有害作用も問題となり、現段階では実用化の目途は立っていない。このため、新たな治療標的として、「神経炎症」および「神経新生障害」が注目されており、今後、「抗炎症作用を併せ持つ神経新生促進薬」の創薬と有意な治療効果が期待される。

文 献

- Altman, J.: Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science* 135: 1127-1128, 1962.
- Richards, L.J., Kilpatrick, T.J. and Bartlett, P.F.: De novo generation of neuronal cells from the adult mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 8591-8595, 1992.
- Gage, P.H., Coates, P.W., Palmer, T.D., Kuhn, H.G., Fisher, L.J., Suhonen, J.O., Peterson, D.A., Suhr, S.T. and Ray, J.: Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 11879-11883, 1995.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A. and Gage, P.H.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 4: 1313-1317, 1998.
- Yu, T.S., Zhang, G., Liehl, D.J. and Kernie, S.G.: Traumatic brain injury-induced hippocampal neurogenesis requires activation of early nestin-expressing progenitors. *J. Neurosci.* 28: 12901-12912, 2008.
- Jin, K., Minami, M., Lan, J.Q., Mao, X.O., Bateur, S.V., Simon, R.P., and Greenberg, D.A.: Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 4710-4715, 2001.
- Roh, J.H., Qiu, A., Seo, S.W., Soon, H.W., Kun, J.H., Kim, G.H., Kim, M.J., Lee, J.M. and Na, D.L.: Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *J. Neurol.* 258: 1013-1020, 2011.
- Hoglinger, G.U., Rizk, P., Muriel, M.P., Duyckaerta, C., Oertel, W.H., Caille, I. and Hirsch, E.C.: Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat. Neurosci.* 7: 726-735, 2004.
- Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G. and Vannier, M.W.: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 3908-3913, 1996.
- Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A. and Lesch, K.P.: Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol. Psychiatry* 11: 514-522, 2006.
- Swardfager, W., Lanctot, K., Rothenburg, L., Wong, A., Cappell, J. and Herrmann, N.: A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 68: 930-941, 2010.
- Selkoe, D.J. and Wolfe, M.S.: Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell* 131: 215-221, 2007.
- Wahlster, L., Arimon, M., Nasser-Ghods, N., Post, K.L., Serrano-Pozo, A. and Uemura, K.: Presenilin-1 adopts pathogenic conformation in normal aging and in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 125: 187-199, 2013.
- Haughey, N.J., Nath, A., Chan, S.L., Borchard, A.C., Rao, M.S. and Mattson, M.P.: Disruption of neurogenesis by amyloid-beta peptide, and perturbed neural progenitor cell homeostasis, in models of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 83: 1509-1524, 2002.
- Donovan, M.H., Yazdani, U., Norris, R.D., Games, D., German, D.C. and Eisch, A.J.: Decreased adult hippocampal neurogenesis in the PDAPP mouse model of Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* 495: 70-83, 2006.
- Bonds, J.A., Kuttner-Hirshler, Y., Bartolotti, N., Tobin, M.K., Pizzi, M. and Marr, R.: Presenilin-1 dependent neurogenesis regulates hippocampal learning and memory. *PLoS ONE* 10: e0131266, 2015.
- Wang, R., Dineley, K.T., Sweatt, J.D. and Zheng, H.: Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis. *Neuroscience* 126: 305-312, 2004.
- Wen, P.H., Hof, P.R., Chen, X., Gluck, K., Austin, G., Younkin, S.G., Younkin, L.H., DeGasperi, R., Gama Sosa, M.A. and Robakis, N.K.: The presenilin-1 familial Alzheimer's disease mutant P117L impairs

- neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *Exp. Neurol.* 188: 224-237, 2004.
- 19) Choi, S.H., Veeraghavalu, K., Lazarov, O., Marler, S., Ransohoff, R.M., Ramirez, J.M. and Sisodia, S.S.: Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation. *Neuron* 59: 568-580, 2008.
 - 20) Gadadhar, A., Marr, R. and Lazarov, O.: Presenilin-1 regulates neural progenitor cell differentiation in the adult brain. *J. Neurosci.* 31: 2615-2623, 2011.
 - 21) Zhang, C., McNeil, E., Dressler, L., and Siman, R.: Long-lasting impairment in hippocampal neurogenesis associated with amyloid deposition in a knock-in mouse model of familial Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 204: 77-87, 2007.
 - 22) Venet, L., Jankowsky, J.L., Xu, G.M., Borchelt, D.R. and Rampon, C.: Alzheimer's-type amyloidosis in transgenic mice impairs survival of newborn neurons derived from adult hippocampal neurogenesis. *J. Neurosci.* 27: 6771-6780, 2007.
 - 23) Demars, M., Hu, Y.S., Gadadhar, A. and Lazarov, O.: Impaired neurogenesis is an early event in the etiology of familial Alzheimer's disease in transgenic mice. *J. Neurosci. Res.* 88: 2103-2117, 2010.
 - 24) Yan, S.D., Chen, X., Fu, J., Chen, M. and Zhu, H.: RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685-691, 1996.
 - 25) Jim, J.J., Kim, H.D., Maxwell, J.A., Li, L. and Fukuchi, K.: Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation* 29: 5-23, 2008.
 - 26) Halle, A., Hornung, V., Petzold, G.C., Stewart, C.R. and Monks B.G.: The NALP 3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat. Immunol.* 9: 857-865, 2008.
 - 27) Parajuli, B., Sonobe, Y., Horiuchi, H., Takeuchi, H. and Mizuno, T.: Oligomeric amyloid b induces IL-1b processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 4: e975, 2013.
 - 28) 錫村明生: 神経炎症におけるミクログリアの役割. *Brain and Nerve* 69: 975-984, 2017.
 - 29) Iosif, R.E., Ekdahl, C.T., Ahlenius, H., Pronk, C.J., Bonde, S., Kokaia, Z., Jacobsen, S.E. and Lindvall, O.: Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J. Neurosci.* 26: 9703-9712, 2006.
 - 30) Lan, X., Chen, Q., Wang, Y., Jia, B., Sun, L., Zhang, J. and Peng, H.: TNF- α affects human cortical neural progenitor cell differentiation through the autocrine secretion of leukemia inhibitory factor. *PLoS One* 7: e50783, 2012.
 - 31) Chen, E., Xu, D., Lan, X., Jia, B., Sun, L., Zhang, J.C. and Peng, H.: A novel role of the STAT3 pathway in brain inflammation-induced human neural progenitor cell differentiation. *Curr. Mol. Med.* 13: 1474-1484, 2013.
 - 32) Wu, M.D., Hein, A.M., Moravan, M.J., Shaftel, S.S., Olschowka, J.A. and O'Banion, M.K.: Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1b and not rescued by voluntary running. *Brain Behav. Immun.* 26: 292-300, 2012.
 - 33) Zhang, K., Xu, H., Cao, L., Li, K. and Huang, Q.: Interleukin-1 β inhibits the differentiation of hippocampal neural precursor cells into serotonergic neurons. *Brain Res.* 1490: 193-201, 2013.
 - 34) O'Leime, C.S., Cryan, J.F. and Nolan, Y.M.: Nuclear deterrents: Intrinsic regulators of IL-1 β -induced effects on hippocampal neurogenesis. *Brain Behav. Immun.* 66: 394-412, 2017.
 - 35) Godyn, J., Jonczyk, J., Panek, D. and Malawska, B.: Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports* 68: 127-138, 2016.
 - 36) Butchart, J., Brook, L., Hopkins, V., Teeling, J., Puntener, U., Culliford, D., Sharples, R., Sharif, S., McFarlane, B., Raybould, R., Thomas, R., Passmore, P., Perry, H. and Holmes, C.: Etanercept in Alzheimer disease. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology* 84: 2161-2168, 2015.
 - 37) Sereno, L., Coma, M., Rodriguez, M., Sanchez-Ferrer, P., Sanchez, M.B. and Gich, I.: A novel GSK-3beta inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiol. Dis.* 35: 359-67, 2009.
 - 38) del Ser, T., Lovestone, S., Boada-Rovira, M., Dubois, B., Hull, M. and Rinne, J.: A phase II randomized, double-blind, parallel group, 26-week study of GSK-3 inhibitor tideglusib in Alzheimer's disease (argo trial). *Alzheimer's Dement.* 9: P689-90, 2013.
 - 39) Lovestone, S., Boada, M., Dubois, B., Hull, M., Rinne, J.O. and Huppertz, H.J.: A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 45: 75-88, 2015.
 - 40) Kawakita, E., Hashimoto, M. and Shido, O.: Docosahexanoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience* 139: 991-997, 2006.
 - 41) Wang, P.Y., Chen, J.J. and Su, H.M.: Docosahexanoic acid supplementation of primary rat hippocampal neurons attenuates the neurotoxicity induced by aggregated amyloid beta protein(42) and upregulates cytoskeletal protein expression. *J. Nutr. Biochem.* 21: 345-350, 2010.
 - 42) Chiu, C.C., Su, K.P., Cheng, T.C., Liu, H.C., Chang, C.J., Deway, M.E., Stewart, R. and Huang, S.Y.: The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog. Neuropsychopharmacol.* 32: 1538-1544, 2008.
 - 43) Sandoval-Hernández, A.G., Buitrago, L., Moreno, H., Cardona-Gómez, G.P. and Arboleda, G.: Role of Liver X Receptor in AD Pathophysiology. *PLoS ONE* 10: e0145467, 2015.
 - 44) Nomura, S., Endo-Umeda, K., Aoyama, A., Makishima, M., Hashimoto, Y. and Ishikawa, M.: Styrylphenylphthalimides as novel transrepression-selective Liver X Receptor (LXR) modulators. *ACS Med. Chem. Lett.* 6: 902-907, 2015.

Impaired neurogenesis and neuroinflammation in Alzheimer's disease

Toshiaki ISHIZUKA and Sayaka TAKAHASHI-NOMURA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) 43 (3) : 107 – 113

Abstract: Impaired adult neurogenesis in Alzheimer's disease (AD) results in loss of existing neurons and reduced regenerative capacity of neural stem cells (NSC). As abnormal accumulation of amyloid- β activates microglia to secrete inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF- α , AD has been proposed as a chronic inflammatory disorder of the central nervous system. In addition, it has been found that IL-1 β or TNF- α has a negative effect on NSC proliferation and differentiation into neural cells and inhibits hippocampal neurogenesis. Future therapeutic strategies in AD hold promise for suppression of neuroinflammation and stimulation of adult neurogenesis.

Key words: amyloid- β / neural stem cells / neurogenesis / microglia / inflammatory cytokines