

2026 年 6 月 3 日（水）

Mitochondrial control of microglial phagocytosis by the translocator protein and hexokinase 2 in Alzheimer's disease

Lauren H. Fairley^a, Kei Onn Laia, Jia Hui Wong^a, Wei Jing Chong^a,
Anselm Salvatore Vincenta, Giuseppe D'Agostino^b, Xiaoting Wuc,
Roshan R. Naika, Anusha Jayaramand, Sarah R. Langley^b, Christiane Ruedel^c,
and Anna M. Barrona

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Feb 21;120(8)

アルツハイマー病におけるトランスロケータープロテインとヘキソキナーゼ 2 によるミクログリア貪食作用のミトコンドリア制御

ミクログリアの貪食作用は、アルツハイマー病（AD）における毒性タンパク質凝集体の除去に重要な役割を果たすとともに、エネルギーを大量に消費するプロセスである。

最近の研究では、ミトコンドリア呼吸から解糖優位なエネルギー産生機構のスイッチがミクログリア機能を阻害することが示され、このようなエネルギー産生機構の制御は AD の治療標的となりうることが示唆されている。

著者らは、トランスロケータープロテイン（TSPO）とミトコンドリア複合体の構成要素であるヘキソキナーゼ-2（HK2）が、ミクログリアの呼吸-解糖代謝と貪食作用に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

また、薬理学的および遺伝学的な TSPO の機能喪失実験により、TSPO はミクログリアの呼吸代謝と貪食作用のためのエネルギー供給に重要であり、AD マウスのミクログリアで発現が亢進していることが示された。

さらに、HK2 はミトコンドリアへの結合またはミトコンドリアからの分離を介し、解糖代謝と貪食作用を制御することも示された。ミクログリアでは、TSPO の欠失により、ミトコンドリア呼吸が阻害されるとともに、HK2 のミトコンドリアへのリクルートが増強され、解糖系への代謝シフトが誘導され、貪食作用が低下した。

ミトコンドリア HK リクルートの機能的意義を決定するために、著者らは HK2 局在を可逆的に制御するための光遺伝学的ツールを開発した。ミトコンドリアからの HK2 の分離は、TSPO 欠損ミクログリアで解糖系を阻害し、貪食作用を改善した。ミトコンドリアへの HK2 リクルートはまた、正常ミクログリアでリボ多糖に反応して起こる解糖系への炎症スイッチも調整した。細胞質内の HK2 は、代謝活性とは無関係に貪食作用を増加させ、免疫シグナル伝達機能を示した。

また、アルツハイマー β アミロイドはミクログリアにおいて HK2 のミトコンドリアへのリクルートを劇的に促進する。これは AD におけるミクログリア機能障害に寄与する可能性がある。

これらの結果から、ミトコンドリアに結合した HK2 およびそれらを制御する TSPO を標的とすることは、アルツハイマー病における貪食ミクログリア機能を促進し、病態を改善するための免疫学的アプローチを提供する可能性がある。

論文紹介者：東京歯科大学 歯科麻酔学講座 大学院 3 年 橋本渉