

アルツハイマー病病理における神経炎症と補体

内田 和彦

株式会社 MCBI, 医科学研究所

Neuroinflammation and complement proteins in Alzheimer's disease pathophysiology.

Kazuhiko Uchida

Institute for Biomedical Research, MCBI

[抄録]

アルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患には脳内の免疫機構が深く関わっている。中枢神経はもはや免疫特権のある器官・immune-privileged organ ではない。神経炎症 (neuroinflammation) が AD 病理の中心にあり、今ミクログリアが注目されている。これまで AD の主要因といわれてきたアミロイドβやタウタンパク質は AD 病理においては下流と考えられ、neuroinflammation の制御をターゲットにした創薬が始まっている。neuroinflammation の背景にある自然免疫、炎症にともなう細胞死 (パイロトーシス)、さらに末梢組織の炎症の AD 病理への関与について次第に明らかになりつつある。ミクログリアの活性化に必要な補体と補体受容体が、どのように AD の病態進行に関わっているか不明な点が多いが、免疫・炎症のキーレギュレーターであることは間違いない。本ミニレビューでは、AD の病理における血管の老化と、それにとまなう neuroinflammation についての最近の知見を紹介し、補体の神経変性疾患への関与を理解する一助とした。

[Abstract]

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) are closely related to immune mechanisms in the brain. The central nervous system was once thought to be an immune-privileged organ. Neuroinflammation is involved in AD pathology, and glial cells are now entering the limelight in AD research. Recent studies have revealed age-related vasculature as an issue at the forefront of AD pathogenesis. A background of neuroinflammation, including innate immunity, inflammation-associated cell death (pyroptosis), and peripheral tissue inflammation appears to be involved in AD pathology. How complement protein and complement receptors, which are necessary for the activation of microglia, are involved in the pathological progression of AD remains unclear. This mini-review introduces recent findings on brain vasculature in AD pathogenesis and associated damage to the blood-brain barrier, induction of neuroinflammation, and neuronal cell death to advance the understanding of the involvement of immunity and the complement system in neurodegenerative diseases.

[キーワード] 補体、アルツハイマー病、neuroinflammation、パイロトーシス、バイオマーカー

[はじめに]

アルツハイマー病 (AD) は、病因が不均一な多因子疾患と考えられつつある。AD は単一の原因による疾患ではなく、多くの因子が関わる。老年期に発症し、糖尿病や高血圧が明らかなリスク因子であることから、生活習慣病の成れの果てともいえる。AD の病態は、アミロイド β ($A\beta$) とリン酸化タウによって特徴付けられ、これらは病態進行に関与していることは明らかなが、これらをターゲットにした AD の疾患修飾薬に関する多くの臨床試験は、その臨床的有用性を十分に示すことができていない。

‘Silver Bullet for AD (AD 特効薬) を期待する声は無理もないが、マルチターゲットの創薬戦略がこの悲惨な病気を克服することにつながる。

65 歳以上で発症する晩発性 AD は、臨床症状のない前臨床期から、認知症前段階、軽度認知障害 (MCI)、日常生活障害を伴う AD へと連続的に進行する。 $A\beta$ プラークと神経原線維変化 (NFT) におけるタウのリン酸化は、AD 病理の主要かつ典型的な特徴である。 $A\beta$ 凝集体は神経毒性があり、神経変性を引き起こす。そこで、免疫・炎症にかかわる分子についての研究が行われてきた。

最近の基礎研究の進歩により、神経炎症が AD において重要な病理学的役割を担っていることが指摘されている^{1,2)}。持続する慢性炎症と老化の関連は古くから指摘されているが、免疫機能の老化のメカニズムについてはよくわかっていない。免疫は、本来は正常な反応であるが、異所的、すなわち時間的・空間的に本来働いてはいけないうちに過剰に反応すると、生体にとって害となる。AD 病理においてはこの免疫の脱制御がキーであり、補体はこの制御における重要な液性因子である。

中枢神経系と末梢組織は密接に関連し合っている。AD は神経変性疾患であり、中枢神経系における認知機能の低下が臨床症状となって現れる病気ではあるが、その病態・病因を考えると全身病と捉えられつつある。まだ不明な点も多いが、中枢神経系のみ

ならず、末梢組織における炎症が AD の発症に関わっていることが示唆されている^{3,4)}。本稿では、これらの免疫反応とミクログリア、補体の関与、さらに最新の AD 治療薬の開発についても述べる。

[$A\beta$ とタウ病理の上流にある脳毛細血管の老化]

AD では、血管の老化が AD 病理の初期イベントであることが最近の研究で明らかになった。プレクリニカル期では、老化に伴う動脈硬化による血管構造成リモデリングと持続する慢性炎症が、血液脳関門 (BBB) の上皮細胞間のタイトジャンクションの破壊を引き起こし、脳におけるバリア機能不全が脳実質内の炎症につながる^{5,6)}。

健全な脳機能は、健全な脳血管に依存する。ここでいう脳血管とは毛細血管である。ヒトの脳にある血管の長さをすべて含めると約 400 マイル (64 km) にもなるが、その 85% は毛細血管である。表面積でいえば 12 m² にも達する⁷⁾。脳の恒常性は酸素とブドウ糖を供給する脳血管と血流に依存している。脳は全血流の 20%、酸素の 20% を必要とする⁸⁾。BBB は、解剖学的には脳の毛細血管にある。毛細血管内皮細胞がタイトジャンクション、周皮細胞 (ペリサイト)、平滑筋細胞、アストロサイトエンドフィートと結合した層で形成されている (neuro-vascular unit)⁹⁾。BBB を介した酸素とブドウ糖の輸送は、アストロサイトと血管の連携によって脳内の恒常性を維持している。

血管の老化は BBB の損傷を引き起こす。BBB 透過性の亢進は、血液由来の高分子、白血球、ヘモグロビン、および病原体が産生する神経毒性物質の浸潤を可能にする。BBB の損傷により、フリーラジカルが産生され、白血球からプロテアーゼやサイトカインが脳実質に放出される。ダイナミック造影磁気共鳴画像法 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging : DCE-MRI) を用いた脳神経画像研究により、初期の認知機能障害患者の海馬で BBB の破壊が明らかになっている¹⁰⁾。また、アポリ

ポ蛋白 E (APOE) -4 キャリアにおいて、その BBB 破綻と認知機能低下は A β の蓄積に依存しないことから、APOE 遺伝子型が BBB の健全性に関与している可能性がある。

このように脳の恒常性を維持するために、BBB は、脳実質と血液を分離し、病原体、血球、神経毒性成分の脳への浸潤を防いでいる一方で、BBB を介して末梢と中枢神経の情報伝達が行われていることが明らかになりつつある^{3,4,11)}。脳内に病原体が侵入して炎症を引き起こすのではなく、BBB を介して末梢の炎症シグナルが脳実質に伝えられる。後述する敗血症に伴う sepsis-associated encephalopathy (SAE)は、病原体が侵入して脳内炎症を引き起こすことが原因ではなく、重篤な末梢炎症による 2 次的な病変と考えられている¹²⁾。末梢免疫と中枢免疫のクロストークについては後述する。

[Neuroinflammation と炎症に伴う細胞死パイロトーシス]

炎症に伴うカスパーゼ-1 依存性のプログラム細胞死は、pyroptosis パイロトーシスと名付けられた新しいタイプの細胞死である。パイロトーシスは細胞膜孔形成とサイトカイン放出を伴う細胞死を特徴としている¹³⁾。A β やリン酸化タウタンパク質の凝集体は、インフラマソームを活性化し、パイロトーシスを誘導して、グリア細胞や神経細胞の死をもたらす^{14,15)}。

カスパーゼ 1 依存性のパイロトーシスのプライミングシグナルとしては、リポポリサッカライド、細菌性病原体、毒素、二本鎖 DNA などがある。A β はヌクレオチドオリゴマー化ドメイン様受容体 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3; NLPR3) などのパターン認識受容体であるに結合してそれを刺激し、NLPR3 はプロカスパーゼ-1 を動員して、インフラマソームを形成する¹⁶⁾。インフラマソーム形成により活性化されたカスパーゼ-1 は、プロインターロイキン (IL) -1 β とプロ IL-18 を成

熟型に切断し、さらにガスダミン D を切断して 31kDa の N 末端断片を生成し、細胞膜孔を形成する。このように、A β やタウのようなミスフォールドしたタンパク質凝集体や病原体や宿主由来の物質が、パイロトーシスに至る炎症反応のトリガーとなっていることが考えられる。

一方、これらの病原体や宿主由来のシグナルは脳内で自然免疫を誘導する。核因子 κ B (NF κ B) シグナルを活性化して、A β や炎症性サイトカインの産生をもたらす¹⁷⁾。A β に曝されたアストログリアは、NF κ B と補体成分を放出する。貪食作用を持つミクログリアは、脳内で病原体や A β 凝集体を低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体関連タンパク質-1 (LRP-1) を介して除去する。この貪食作用は、補体受容体 1 (CR1)や補体成分 3a 受容体 (C3aR) などのミクログリア上の補体受容体と補体タンパク質に依存する。

このように、A β の産生は、老化による脳内の病原体関連危険パターン (PAMP) や損傷関連危険パターン (DAMP) など、病原体や宿主由来の危険信号 (danger signals) を介して、AD の病態における神経炎を引き起こす。神経細胞にとって A β の産生は、いくつかの危険信号に対する反応的な代償反応である可能性がある¹⁸⁾。BBB の機能障害が老廃物の蓄積をもたらす。老化とともに BBB の損傷が蓄積され、その結果、脳内では PAMP、DAMP への暴露にさらされる機会が多くなる。プレクリニカル期においては、このような状態が長年にわたって存在し、何らかのトリガーとなって過剰な免疫反応が引き起こされ、インフラマソームを介して脳神経細胞の細胞死が誘導される。トリガーが何かはよくわかっていないが、このようなプロセスが AD の病態の背景にあると考えられる (図1)。

PAMP, DAMP などの老廃物の排出経路として、グリンファティック経路がある。脳の恒常性に寄与しており、その機能不全は血管系疾患と関連している。脳脊髄液 (CSF) が動脈周囲の経路を通して脳

実質に入り、静脈に向かって流れる。動脈周囲の CSF の実質への移動は、間質液 (ISF) にある A β などの老廃物を perivascular space へ排出 (クリアランス) することを促進する^{19,20)}。グリンファティック系による CSF フラックスは、加齢によって減少する。放射性標識 A β を用いた解析では、加齢マウスでは若齢マウスに比べ CSF の流入・流出が減少している²¹⁾。血管の老化によってこの CSF の流れが悪くなり、老廃物が脳内に滞留することが神経炎症を誘導すると考えられる²⁰⁾。

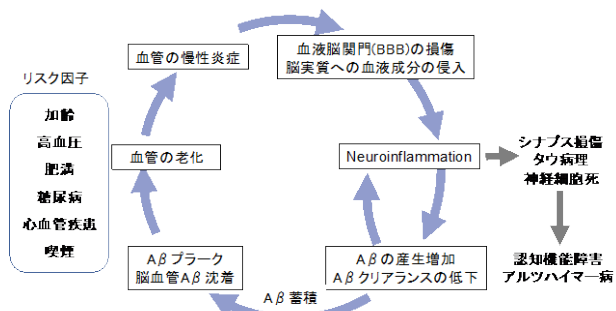


図1. AD おける血管変性, 脳内炎症, A β 蓄積の負の連鎖

〔AD 病態における末梢免疫と中枢免疫のクロストーク〕

AD 病態における免疫・炎症の関与を議論する時には、脳内の神経炎症と末梢組織における炎症をそれぞれ整理しておく必要がある。末梢免疫系と中枢免疫系のクロストークを支持するいくつかの報告が、AD における全身性炎症の関与を示唆している^{3,22,23)}。まず末梢組織における炎症 systemic inflammation の関与について述べたい。

AD における感染の役割については、30 年以上議論されてきた²⁴⁾。最近の研究の進展により、AD における感染・炎症の関与について新しい知見が得られている。敗血症 (sepsis) は、重篤な感染によって誘導される致死的な全身の炎症状態である。敗血症の急性期における脳機能障害は、sepsis-associated encephalopathy (SAE) として知られて

おり、回復直後から認知機能低下が認められる。敗血症の重症化からの回復者の 56% は 65 才以上であり、認知機能の低下は日常生活レベルに大きな影響がある。2010 年の JAMA の報告で、敗血症の回復者に長期にわたる認知機能低下が認められることが示された²⁵⁾。1998-2006 年にわたる 1,677 名を対象とした縦断研究において、623 名の敗血症の回復者を調べたところ、中程度から重度の認知機能の低下が 10.6% に認められ、敗血症が認知機能低下のリスク (オッズ比 3.34, 95% 信頼区間 1.53-7.25, P 値 0.002) であることが示された。

マウス、ラットを用いて末梢炎症と認知症の関連が調べられてきた^{3,23,26)}。APPswe トランスジェニックマウスに細菌の細胞壁成分の LPS を腹腔内に注入し、末梢炎症を誘導したところ、脳内 A β の産生が 3 倍増加した。LPS (1 mg/kg) の腹腔内投与により誘導した末梢炎症が脳内のミクログリアの活性化を誘導した²⁷⁾。また APP/PS マウスにおいて LPS を投与したところミクログリアによる A β の排除が低下した。さらに、NLRP3 ノックアウトマウスを用いたところ、LPS で誘導した末梢炎症によるミクログリアの変化がブロックされたことから、これらが NLRP3 インフラマソームを介していることが明らかになった。

血液中のサイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) はトランスポーターを介して BBB を通過することが知られている^{28,29)}。サイトカインの脳内移行により、グリア細胞にある IL-1 受容体 1 (IL-1R1) が活性化され、プロスタグランジン E2、サイクロオキシナーゼ 2 などが誘導される³⁰⁾。敗血症のマウスモデルを用いた脳機能障害についての詳細は、Heneka らのレビューを参照にいただきたい³¹⁾。

新型コロナウイルス感染症 Covid-19 における後遺症としてブレインフォグと呼ばれて認知機能の一部が低下することが知られている。その詳細は不明であるが、Covid-19 においても末梢組織における免疫反応と炎症が関わっていることが示唆されている

31,32)。

A β は病原体など異物に結合し、抗菌ペプチド anti-microbial peptide (AMP)としてそれをアミロイドプラークに閉じ込めて感染防御に働いているのではという Anti-microbial Protection Hypothesis がある³³⁾。AMP は自然免疫における最初のエフェクタータンパク質であり、よく知られるものに defensin があり、6つの α -defensin、数種類の β -defensin などがある。Defensin は自然免疫において病原性微生物と作用する因子であり、腸内細菌叢の制御にも関与しているという報告がある³⁴⁾。A β が AMP として機能しているかは定かではないが、腸内細菌叢と AD 病理との関連は最近注目されており興味深い。

「ミクログリアを標的にした AD 治療薬開発戦略」ここ数十年、A β を標的とした数多くの研究と臨床試験が行われてきた。2022 年において AD 治療薬として 143 の薬剤で 172 の第三相臨床試験が進行中であり、AD の根本的な病理生物学を標的とする新しいタイプの疾患修飾薬も開発されつつある³⁵⁾。2021 年には、抗 A β ヒトモノクローナル抗体である aducanumab が、米国食品医薬品局から早期 AD を対象に加速承認経路の下で承認された³⁶⁾。しかし、AD の病因・病態の不均一性のためか、投与時期が遅すぎるのか、A β を標的とした免疫療法の臨床試験の多くは、脳内の A β の蓄積を顕著に減少させたにもかかわらず、期待されるほど有効な治療効果が示されていない³⁷⁾。そこで今注目されているのが神経炎症とミクログリアの制御である^{1,38)}。

AD のゲノムワイド関連研究 (GWAS) により、免疫系、脂質代謝、シナプス機能に関連するいくつかのバリエーションが同定されている。APOE が AD の遺伝的リスク因子として同定された後、CLU、CR1、PICAM、ABCA7、CD33、TREM2 などが同定された³⁹⁻⁴¹⁾。これらの遺伝子は自然免疫やミクログリア、BBB などに関与していることから、GWAS の

結果と、quantitative trait loci (QTL)解析、脳組織や iPS 細胞における遺伝子発現、CSF と血漿におけるバイオマーカー情報を用いた 'Spatial Multi-Omics'による創薬が行われつつある⁴²⁻⁴⁴⁾。

補体の活性化には 3 つの経路があるが、いずれの経路でも中心的に働く補体タンパク質が C3 である。活性化はプロテアーゼにより C3 は C3a と C3b に分解される。C3b は貪食細胞の受容体と結合することによりマクロファージのオプソニン化に必要な重要な補体成分である。C3b はミクログリアによるエンドサイトーシスに必要である。C1q と C3 が正常な中枢神経系の発生においてシナプスプルーニング (枝打ち) に関与している⁴⁵⁾。

CR1 はミクログリアの膜上に発現する糖タンパク質で C3b ならびに C4b をリガンドとしてミクログリアを活性化する。また末梢では CR1 はマクロファージ、白血球、赤血球に発現しており、末梢の A β のクリアランスに働いており、AD 病理にはむしろ末梢における機能が重要ではないかといわれている^{46,47)}。AD 病理においても、PAMPs、DAMPs により C1q を介した補体の古典的経路を介して、C1R 依存的にミクログリアが活性化される。補体-ミクログリアのカスケードは、一方で A β の蓄積を抑制するように防御的に働き、一方で異常な活性化によってシナプス障害を引き起こすという二面性を有している。

骨髄系細胞に発現するトリガー受容体-2 (TREM2) はミクログリアに発現し、自然免疫に関与している³⁸⁾。TREM2 の R47H ポリモルフィズムは免疫・神経炎症プロセスを介して AD のリスクとなっている (オッズ比 2.92, 95% 信頼区間 2.09-4.09, P 値 3.42×10^{-10})⁴⁸⁾。TREM2 はミクログリアのチェックポイント受容体といわれており、その機能を調節している重要なタンパク質であり、ホモで欠失すると 40 才までに神経変性が起き、ヘテロ欠失は AD リスクを 3 倍に上げる。TREM2 の活性化は AD など神経変性疾患で防御的であることから、現在 AD 治療薬として TREM2 アゴニストが開発さ

れつつある。今後の治験に期待したい。

[AD バイオマーカーと補体]

我々は、 $A\beta$ クリアランスや血管の健全性に関与するアポリポタンパク質 AI (apolipoprotein A-I; ApoA-I)、トランスサイレチン (transthyretin; TTR)、補体タンパク質 C3 (C3) の血中レベルが認知機能障害で低下していることを見出し、多施設臨床研究によりこれら 3 つのタンパク質からなるコンボジットマーカーにより、MCI、AD と認知機能健全者 (NDC) を識別する臨床有効性を明らかにした^{49,50}。

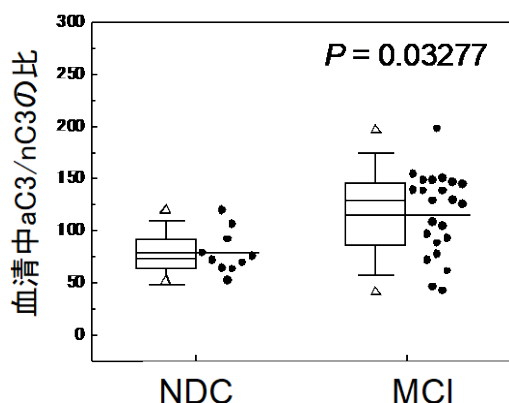


図2. NDC、MCI における血清中の活性型 C3 と native form C3 濃度の比。MCI においては native form C3 がプロテアーゼにより切断され減少し、活性型 C3 が増加する。

これらの血中タンパク質は、臨床検査で用いられている測定項目であるが、C3 については、活性化によりプロテアーゼによって分解される前の全長の C3 タンパク質 (native form) のみを検出できるように ELISA の系を構築した。図2は、native form C3 (nC3) に対する活性型 C3 (active form C3; aC3) の比を示したものである。

従来の補体の検査では、自己免疫疾患などを対象にした補体の活性化状態を測るものあり、炎症によ

り検査値は上昇するが、このアッセイにおける C3 は炎症によってその量が減少することから、補体タンパク質のリザーブ能を測っていると考えられる。

Native form C3 の血中量は、NDC と比較して MCI において低下するが、前述のように AD 病態進行においては、末梢における補体の役割が重要といわれていることから^{46,47}、認知機能障害のリスクとなる持続的な活性化を反映していると考えられる^{2,49}。血中の C3 レベルの低下が AD のリスクとなることは、95,442 名からなるコホート研究 Copenhagen General Population Study により示されている⁵¹。APOE ϵ 4/4 の場合、C3 低値では標準値と比較してハザード比が 1.66 (95%信頼区間 1.33-3.99)、全例を対象としたときその値は 1.11 (95%信頼区間 1.04-1.19) であった。

CSF、血液では前述のミクログリア上の受容体 TREM2、CR1 由来の可溶性のタンパク質 sTREM2、sCR1 が検出される。CSF や血清を用いた解析で sTREM2、sCR1 量が AD 病態進行で変化することが見出されている⁵²⁻⁵⁴。385 名の 4 年間の縦断研究によりベースラインにおける髄液中の sTREM2 の高値は MCI、AD への進行と関連した⁵⁵。CSF 中の sTREM2 の増加は CSF 中 $A\beta$ と関連することから、AD 病態早期におけるミクログリアの活性化を反映していると考えられ、TREM2 をターゲットとした創薬とともに sTREM2 はコンパニオン診断薬として期待されている。

[結論]

末梢組織と中枢神経のクロストークがプレクリニカル期における AD の病態進行におけるキーといえる。補体は液性因子として自然免疫の中心にある。AD を脳神経系の病変としてとらわれるのではなく、末梢組織と中枢神経の免疫・炎症が関わる全身病としてその病態研究を行う必要がある。今後、マクロファージ、ミクログリアの制御機構、末梢と脳におけるクロストークにおける補体の役割が注目される。

[謝辞]

補体のバイオマーカーについては、赤津裕康、松川則之（名古屋市立大学医学部）、新井哲朗（筑波大学医学医療系）、朝田隆（創知会メモリークリニック）らとの共同研究の成果であり、各先生に深謝いたします。

[利益相反]

筆者は、株式会社 MCBI の取締役である。

[文献]

- 1) Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. 2020;17:157–72.
- 2) Uchida K. Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation: A Novel Perspective on Biomarker and Drug Target Discovery in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2022;11:919.
- 3) Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat*. 2005;30:144–57.
- 4) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4:242–50.
- 5) Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:133–50.
- 6) Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:158–67.
- 7) Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010 Jan 1;37(1):13–25.
- 8) Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844–66.
- 9) Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96:17–42.
- 10) Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020;581:71–6.
- 11) Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:768–74.
- 12) Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:557–66.
- 13) Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:99–109.
- 14) Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. 2019;11:e10248.
- 15) Tan M-S, Tan L, Jiang T, Zhu X-C, Wang H-F, Jia C-D, et al. Amyloid- β induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2014;5:e1382–e1382.

- 16) Zhang Y, Zhao Y, Zhang J, Yang G. Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation: Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurochem Res.* 2020;45:2560–72.
- 17) Jha NK, Jha SK, Kar R, Nand P, Swati K, Goswami VK. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2019;150:113–37.
- 18) Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:73–88.
- 19) Nedergaard M. Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science.* 1994;263:1768–71.
- 20) Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015;40:2583–99.
- 21) Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76:845–61.
- 22) Bettcher BM, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease - a research prospectus. *Nat Rev Neurol.* 2021;17:689–701.
- 23) Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55:453–62.
- 24) Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1997;349:241–4.
- 25) Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304:1787–94.
- 26) Semmler A, Frisch C, Debeir T, Ramanathan M, Okulla T, Klockgether T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol.* 2007;204:733–40.
- 27) Tejera D, Mercan D, Sanchez - Caro JM. Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP 3 inflammasome. *EMBO J.* 2019;38:e101064
- 28) Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci Lett.* 1994;179:53–6.
- 29) Banks WA, Ortiz L, Plotkin SR, Kastin AJ. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259:988–96.
- 30) Liu X, Nemeth DP, McKim DB, Zhu L, DiSabato DJ, Berdysz O, et al. Cell-Type-Specific Interleukin 1 Receptor 1 Signaling in the Brain Regulates Distinct Neuroimmune Activities. *Immunity.* 2019;50:764–6.
- 31) Manabe T, Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:444–58.
- 32) Vanderheiden A, Klein RS. Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol.* 2022;76:102608.
- 33) Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The

- antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1602–14.
- 34) Ostaff, M.J.; Stange, E.F.; Wehkamp, J. Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota in Homeostasis and Pathology. *EMBO Mol. Med.* **2013**;5, 1465–83.
 - 35) Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar MEZN, Zhong K, Fonseca J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimers Dement.* 2022;8:e12295.
 - 36) Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, Ovbiagele B, Kryscio RJ, Perlmutter JS, et al. Revisiting FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.* 2021;385:769–71.
 - 37) Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:306–18.
 - 38) Ulland TK, Colonna M. TREM2 - a key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:667–75.
 - 39) Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41:1094–9.
 - 40) Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51:414–30.
 - 41) Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43:429–35.
 - 42) Vickovic S, Lötstedt B, Klughammer J, Mages S, Segerstolpe Å, Rozenblatt-Rosen O, et al. SM-Omics is an automated platform for high-throughput spatial multi-omics. *Nat Commun.* 2022;13:795.
 - 43) Fattorelli N, Martinez-Muriana A, Wolfs L, Geric I, De Strooper B, Mancuso R. Stem-cell-derived human microglia transplanted into mouse brain to study human disease. *Nat Protoc.* 2021;16:1013–33.
 - 44) Gadd DA, Hillary RF, McCartney DL, Shi L, Stolicyn A, Robertson NA, et al. Integrated methylome and phenome study of the circulating proteome reveals markers pertinent to brain health. *Nat Commun.* 2022;13:4670.
 - 45) Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016;352:712–6.
 - 46) Crane A, Brubaker WD, Johansson JU, Trigunaitė A, Ceballos J, Bradt B, et al. Peripheral complement interactions with amyloid β peptide in Alzheimer's disease: 2. Relationship to amyloid β immunotherapy. *Alzheimers Dement.* 2018;14:243–52.
 - 47) Brubaker WD, Crane A, Johansson JU, Yen K, Garfinkel K, Mastroeni D, et al. Peripheral complement interactions with amyloid β peptide: Erythrocyte clearance mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2017;13:1397–409.
 - 48) Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of

- Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;368:107–16.
- 49) Uchida K, Shan L, Suzuki H, Tabuse Y, Nishimura Y, Hirokawa Y, et al. Amyloid- β sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1:270–80.
 - 50) Liu S, Suzuki H, Ito H, Korenaga T, Akatsu H, Meno K, et al. Serum levels of proteins involved in amyloid- β clearance are related to cognitive decline and neuroimaging changes in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;11:85–97.
 - 51) Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Nielsen SF. An updated Alzheimer hypothesis: Complement C3 and risk of Alzheimer's disease—A cohort study of 95,442 individuals. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1589–601.
 - 52) Ohara T, Hata J, Tanaka M, Honda T, Yamakage H, Yoshida D, et al. Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia: The Hisayama Study. *Ann Neurol*. 2019;85:47–58.
 - 53) Morgan AR, Touchard S, Leckey C, O'Hagan C, Nevado-Holgado AJ, NIMA Consortium, et al. Inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease plasma. *Alzheimers Dement*. 2019;15:776–87.
 - 54) Suárez-Calvet M, Kleinberger G, Araque Caballero MÁ, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, et al. sTREM 2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early - stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol Med*. 2016;8:466–76.
 - 55) Ewers M, Franzmeier N, Suárez-Calvet M, Morenas-Rodriguez E, Caballero MAA, Kleinberger G, et al. Increased soluble TREM2 in cerebrospinal fluid is associated with reduced cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2019;11:aav6221