
新型神经调控策略助力阿尔兹海默病治疗

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26005.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

新型神经调控策略助力阿尔兹海默病治疗。

随着中国人口老龄化加剧，阿尔兹海默病（Alzheimer's disease, AD）和其他失智症患者人群不断增大。在阿尔兹海默病患者的大脑中，常伴随有毒性的 β 淀粉样蛋白（A β ）的聚集，靶向清除A β 毒性蛋白是极具前景的阿尔兹海默病药物研发策略。

北京时间1月31日零时，中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所研究员詹阳团队在《神经元》发表最新研究成果。研究团队开发了一种神经调控策略，可靶向调控小胶质细胞，并实现阿尔兹海默病相关病理蛋白的清除，在此过程中，团队创新性地提出了神经保护策略，在清除大脑中A β 毒性蛋白的同时，也避免了其他有用神经元受到损伤。

小胶质细胞的调控方法有限，该研究给出一种光遗传调控小胶质细胞的有效刺激方法,发现刺激小胶质细胞可以增强它们的吞噬功能，加快清除阿尔兹海默病中的A β 毒性蛋白。该研究给出了一种神经保护新策略的可能，有助于对阿尔兹海默病病理机制的理解和治疗策略开发。中国科学院院士、浙江大学教授段树民对该成果评价道。

光调控大脑卫士 清除AD毒性蛋白

免疫细胞作为防止病毒、细菌等病原体入侵人体的卫士，是免疫系统中不可或缺的组成部分。小胶质细胞是大脑中中枢神经系统中最主要的免疫细胞类型，其主要功能是监测和清除有害物质,如细菌、病毒和死亡或受损的神经细胞。

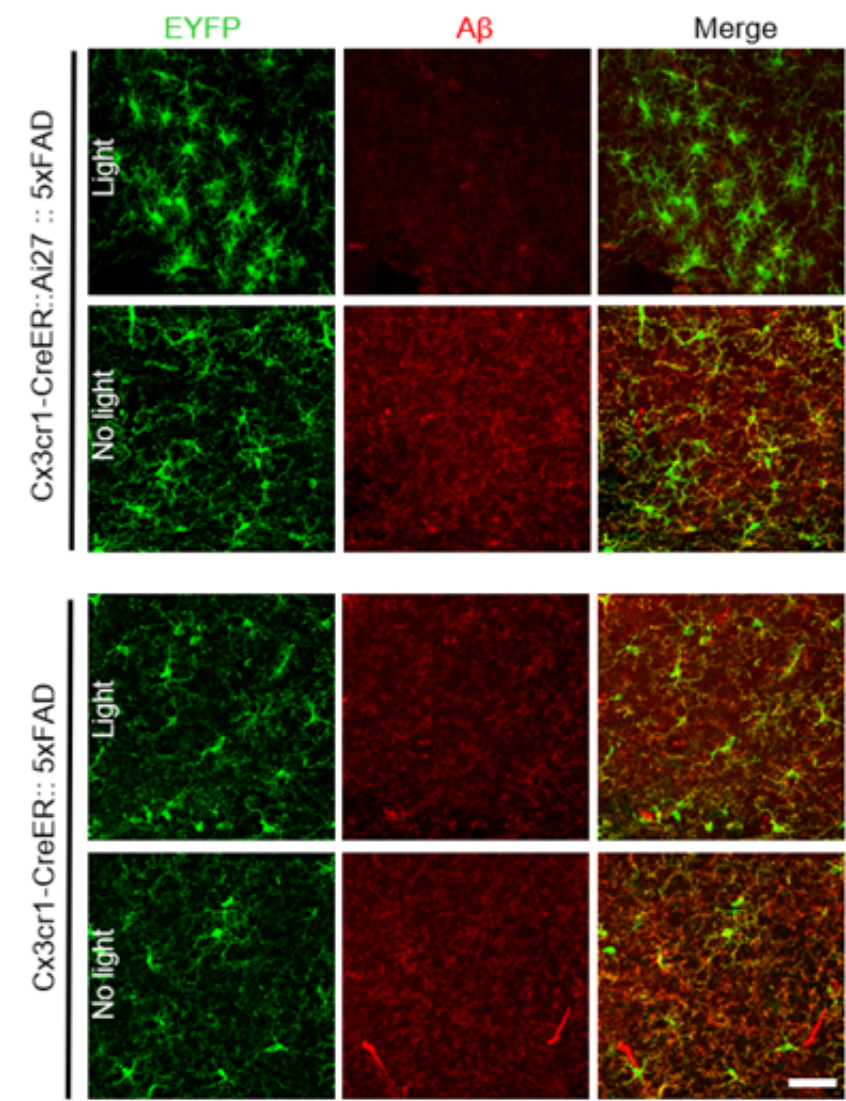
在阿尔兹海默病患者的大脑中，常伴随着A β 毒性蛋白聚集这一现象。而以往的研究发现，小胶质细胞在A β 毒性蛋白聚集中发挥作用，但对于靶向动态调控小胶质细胞是否可以影响A β 聚集及其同神经元之间的关联尚不明确。

另一方面，传统的神经调控方法大多针对神经元进行操作，针对胶质细胞开展神经调控与探究内在调控机理的相关研究目前较少。

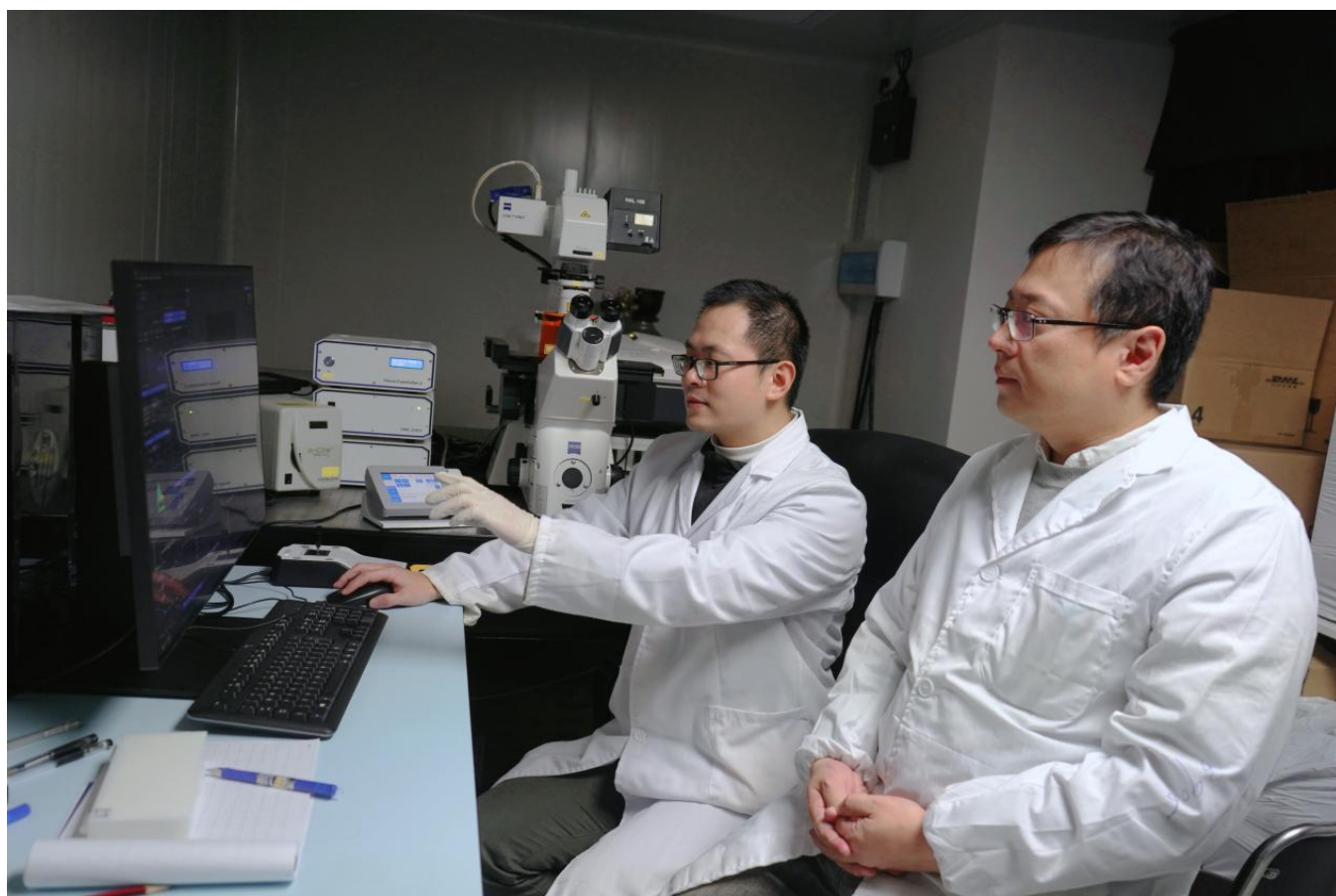
对此，研究团队成功建立了一套在体外和体内特异性去极化激活小胶质细胞的方法。研究团队首先通过光遗传手段激活小胶质细胞，发现小胶质细胞去极化可以促进脑实质中A β 毒性蛋白的清除。

在神经细胞中，去极化会导致神经元动作电位的产生，这是神经细胞兴奋时的一种电位变化。去极化是一种非常重要的生理过程，它可以影响许多细胞的功能和代谢。论文第一作者、中国科学

院大学博士生吕泽中解释道。



光遗传激活小胶质细胞增强阿尔茨海默病小鼠模型脑中的A β 清除 研究团队供图



詹阳（右）与吕泽中（左）一起观察实验样本 深圳先进院脑所供图

另一方面，研究团队在小鼠模型实验中证明，通过在小鼠大脑的脑区中植入光纤，发现光遗传激活小胶质细胞可以导致光照区域的细胞数量、形态发生明显变化。光遗传调控针对小胶质细胞具有靶向性和特异性，非光照区域的小胶质细胞没有变化，神经元和星形胶质细胞也不受到影响。

历时五年 解决双刃剑难题

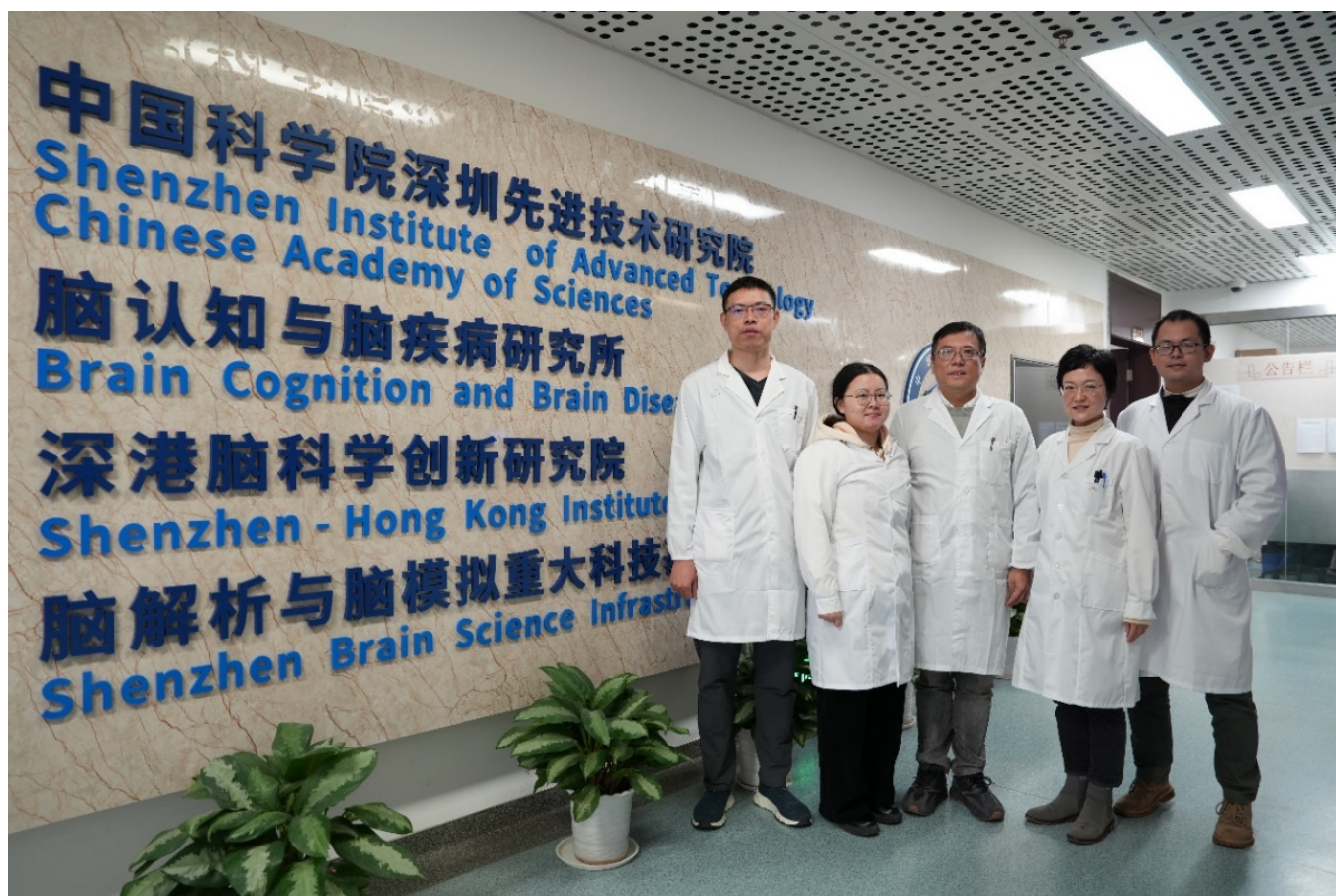
2019年，詹阳团队开始探索稳定操控小胶质细胞的神经调控策略，通过靶向调控小胶质细胞达到对相关神经退行性疾病的治疗效果。然而，想要特异性精准调控小胶质细胞并非易事。

小胶质细胞作为大脑的免疫细胞，稳定操控该类型细胞具有不确定性的困难。论文通讯作者詹阳介绍，在深入探究光遗传调控的机制研究中，他们发现，通过光遗传手段激活小胶质细胞不仅可以有效促进脑中A β 毒性蛋白的清除，但同时也会增强对神经突触的消除，对其他有用的神经元造成损伤。

不同时长的光刺激带来不同的激活效果，刺激时间越长，小胶质细胞会包裹更多的神经突触。就像‘双刃剑’一样，如何即清除有毒的A β 蛋白，又保护神经元突触，是我们在研究过程中遇到的最大困难。詹阳说道。

研究团队在探究机理时发现，光刺激小胶质细胞导致神经突触丢失同时，而补体通路分子——C1q升高，且与神经突触形成了更紧密的关联，提示小胶质细胞通过C1q介导神经突触丢失。

为进一步解决双刃剑难题，在阿尔兹海默病小鼠模型中，研究团队运用光遗传手段激活小胶质细胞的同时，抑制补体通路分子C1q，不仅可以清除阿尔兹海默病小鼠模型大脑中的A β 毒性蛋白，且不会发生神经突触被吞噬的现象。



研究团队合影 深圳先进院脑所供图

基于此，该研究建立了一种靶向小胶质细胞的神经调控方法，揭示了小胶质细胞介导的两条独立吞噬路径，分别作用于毒性蛋白和神经突触，为神经退行性疾病中的毒性蛋白聚集治疗提供了新思路和新策略。

詹阳介绍，下一步，研究团队将围绕光刺激小胶质细胞，深入研究小胶质细胞吞噬能力增加的机制。同时，团队还将开发多种神经调控策略，通过多策略联合的方式，在其他神经退行性疾病中进行尝试。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.12.003>

作者：詹阳等 来源：《神经元》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发