

Speaker: 周家洋

Time: 14:10-15:00, Mar. 23, 2022

Commentator: 楊尚訓老師

Place: Lecture room 601

Title: Microglia jointly degrade fibrillar alpha-synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes

Authors: Hannah Scheiblich, Cira Dansokho, Dilek Mercan, Susanne V. Schmidt, Luc Bousset, Lena Wischhof, Frederik Eikens, Alexandru Odainic, Jasper Spitzer, Angelika Griep, Stephanie Schwartz, Daniele Bano, Eicke Latz, Ronald Melki, Michael T. Heneka

Journal: *Cell* 2021;184(20):5089

背景: α 突觸核蛋白主要產生於神經細胞，沒有特定結構。當 α 突觸核蛋白錯誤折疊，會從單體逐漸堆積成寡聚體並不溶於細胞中，而形成路易氏體。然而路易氏體會造成一些突觸核蛋白病，像是帕金森氏症以及路易氏體失智症。微膠細胞是中樞神經系統中主要的先天性免疫細胞，除了吞噬病原菌以及死亡細胞，也會吞噬錯誤折疊的蛋白質，並且活化發炎反應。然而微膠細胞吞噬 α 突觸核蛋白後會將其清除，至於清除 α 突觸核蛋白的機制仍不清楚。

方法: 作者將微膠細胞暴露在 α 突觸核蛋白纖維中，並藉由免疫細胞化學染色和流式細胞分析觀察微膠細胞吞噬和降解的現象。而為了確認 α 突觸核蛋白所造成之微膠細胞功能的改變，作者也利用基因和生物資訊數據分析，了解基因的改變。由於觀察到細胞間的連結，作者將過度負載 α 突觸核蛋白的微膠細胞 (donor) 和沒有 α 突觸核蛋白堆積的微膠細胞 (acceptor) 一起培養，進一步分析 α 突觸核蛋白的轉移現象和細胞功能改變。最後用 *LRRK2* 突變的微膠細胞和正常狀況下的微膠細胞做交叉培養實驗，以及利用體外的組織切片培養和老鼠腦內以及路易氏體失智症病人組織實驗觀察 α 突觸核蛋白轉移的現象。

結果: 微膠細胞會主動吞噬 α 突觸核蛋白，而對於吞噬進來的 α 突觸核蛋白降解能力下降。在微膠細胞之間會形成膜的連結，而此連結需要 F-肌動蛋白，也能發現細胞之間的直接接觸。而有 α 突觸核蛋白時的連結增加，並能在微膠細胞之間傳遞 α 突觸核蛋白，幫助發炎反應下降，細胞損傷降低以及對於 α 突觸核蛋白的降解能力提升。而在 donor 和 acceptor 共同培養時，也發現微膠細胞的粒線體也會以 α 突觸核蛋白的反方向傳遞，以幫助鄰近的微膠細胞。在體外器官切片培養和活體老鼠中都能觀察到 α 突觸核蛋白在微膠細胞間的轉移，並且在人類中也能發現這樣的現象。

結論: α 突觸核蛋白積累會誘導微膠細胞活化並產生細胞激素和活性氧化物質，會損傷細胞。鄰近的微膠細胞會藉由連結使 α 突觸核蛋白和粒線體轉移並增加對於 α 突觸核蛋白的降解能力，減少細胞損傷程度。然而 *LRRK2* 突變會造成粒線體損傷，使基因突變的微膠細胞無法幫助負載 α 突觸核蛋白的微膠細胞。

REFERENCE

1. Colonna M. *et al.*, Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol.* 2017; 35:441-468