

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脳21 (2013) 16(4):391 - 395 .

特集にあたって 脱髄と再髄鞘化

吉田 成孝

脱髄と再髄鞘化

よしだ しげたか | 旭川医科大学 解剖学講座 機能形態学分野 (〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1)
吉田成孝 | E-mail: syoshida@asahikawa-med.ac.jp

脱髄はいったん完成した軸索の髄鞘が何らかの原因により損なわれる現象である。脱髄性疾患をはじめとする多くの病態では脱髄が生じ、少なくとも一部には再ミエリン化により機能の回復がみられる。多発性硬化症などの原因が不明の疾患では病因の探求が精力的に行われる一方、再ミエリン化による治療へのアプローチも再生医療によるものをはじめ、さまざまな試みがなされている。

脱髄におけるオリゴデンドロサイトの変化と関与

著者らは、中枢神経のミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイトが傷害時に少なくとも2種の細胞外プロテアーゼ、KLK6とKLK8（ニューロプシン）を発現することに注目し、その機能を検討してきた¹⁾。KLK6は非傷害時にもオリゴデンドロサイトに比較的豊富に発現がみられ、脊髄損傷やexperimental allergic encephalitis (EAE)といった脱髄を伴う傷害時に発現増強がみられる。KLK8は非傷害時にはオリゴデンドロサイトの発現はほとんどみられないが、脊髄損傷やEAEなどで、オリゴデンドロサイトに発現誘導が生じる。これらのプロテアーゼはミエリタンパク質も基質になり得ることから、脱髄への関与が考えられる。実際に、これらの遺伝子のノックアウト動物による検討ではオリゴデンドロサイトの細胞死と脱髄が減少することからが観察されている（図1）^{2,3)}。この現象はプロテアーゼが脱髄に関与するという意味にとどまらず、オリゴデンドロサイト自身の変化が自らの細胞死に関与している可能性も示唆する。

脱髄は主に炎症性の細胞がオリゴデンドロサイトや髄鞘を攻撃・貪食することによって生じると考えられている。この場合、オリゴデンドロサイトは攻撃を受ける受け身の細胞としてとらえられている。一方で、オリゴデンドロサイトがtoll-like受容体発現などにより炎症反応の一部としてはたらいっているという知見も比較的少数ながら報告されている⁴⁾。さらに、炎症反応が認められない多発硬化性（MS）脳の白質においてもミクログリアで炎症反応性のSTAT4の発現がみられ、逆にオリゴデンドロサイトにおいて抗炎症反応性のSTAT6の発現がみられるという報告もある⁵⁾。これらの知見も合わせ、脱髄には、従来から考えられている炎症性細胞などによる傷害と貪食による脱髄（図2 古典的脱髄）に加え、オリゴデンドロサイト自身に変化が生じ、その結果髄鞘の自律的破壊が生じるモデルも考えられる（図2 オリゴデンドロサイト関与モデル）。著者らはEAEなどにおいて脱髄が生じるごく早期からオリゴデンドロサイトやミエリ

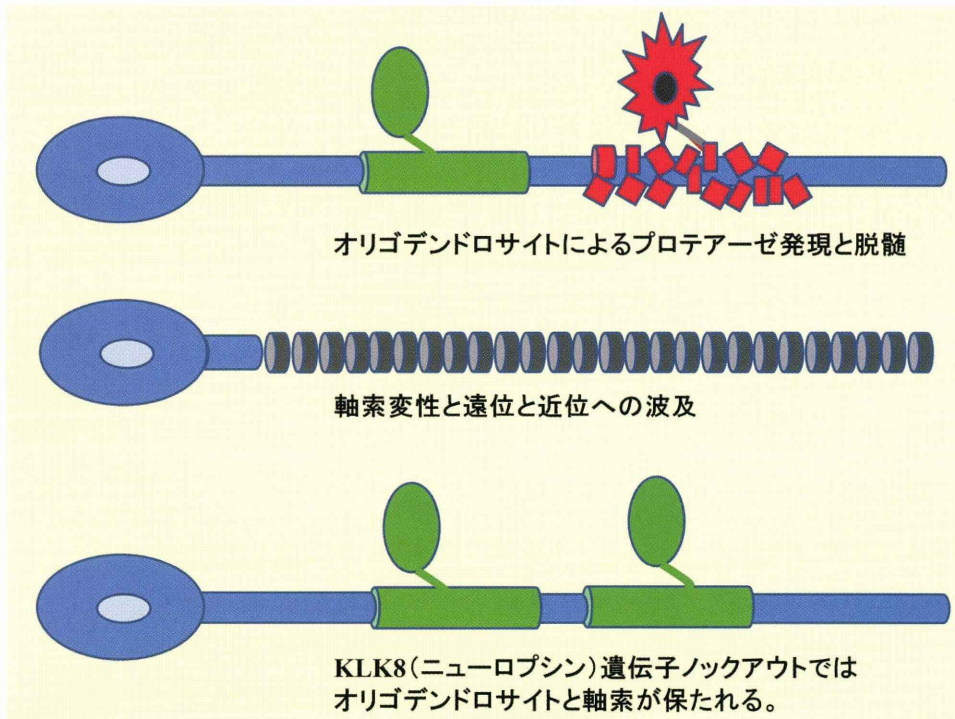


図1 オリゴデンドロサイトが発現するプロテアーゼによる脱髄と軸索変性

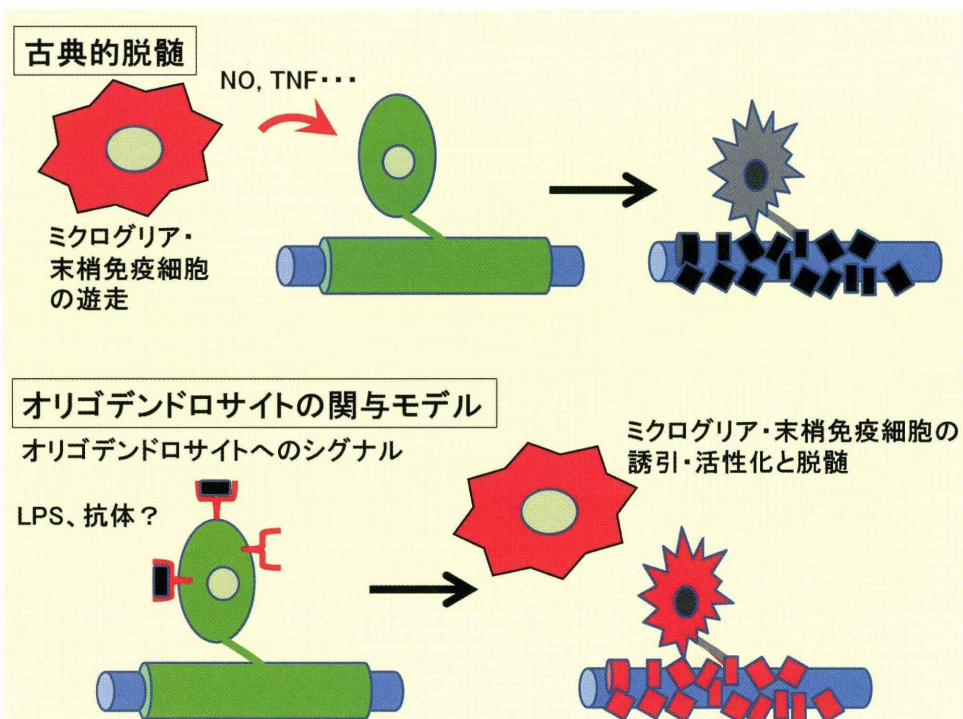


図2 炎症性の脱髄（古典的な脱髄モデル）とオリゴデンドロサイトの能動的な関与による脱髄モデル

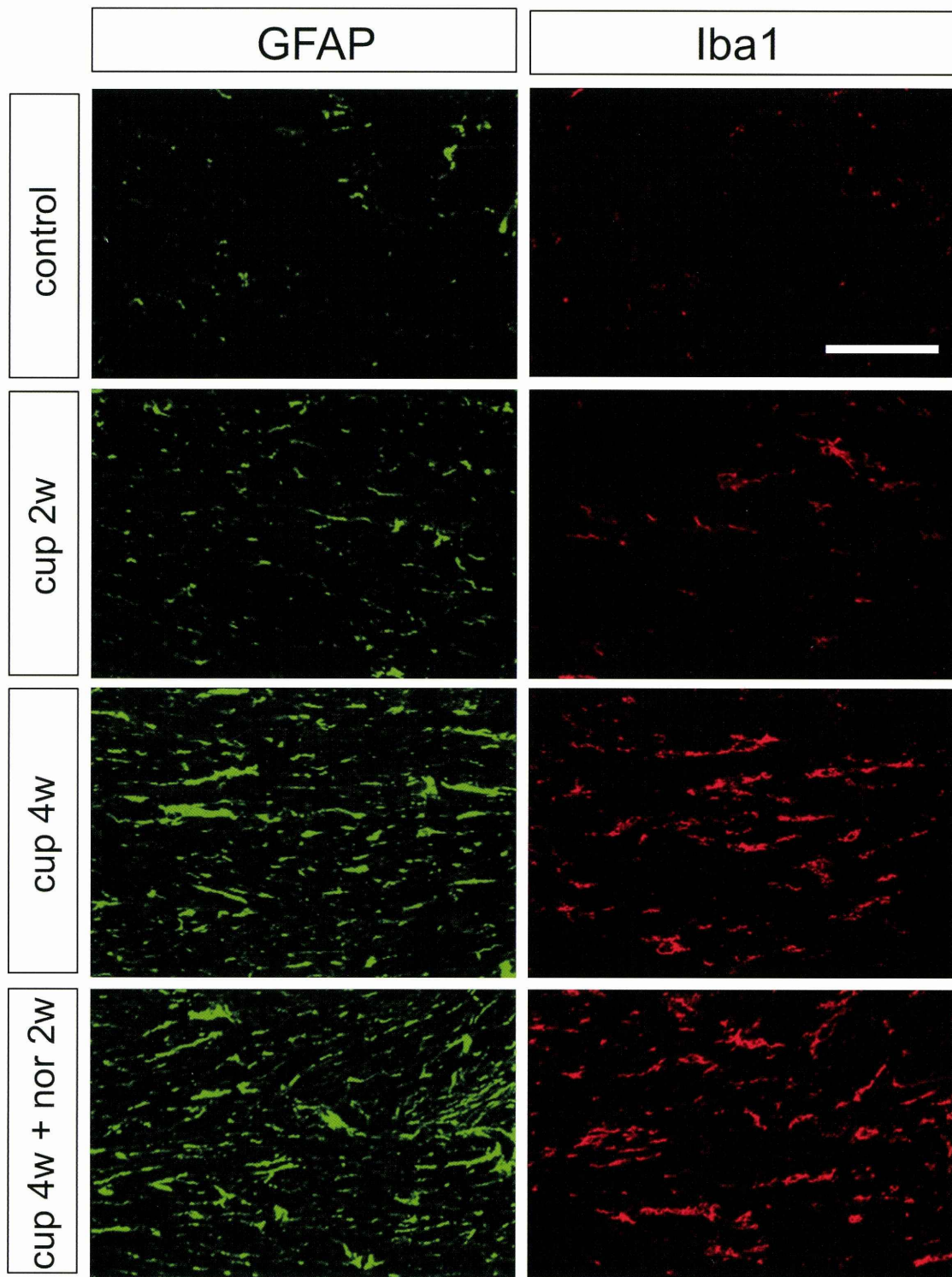


図3 cuprizone による脱髄とその後の再髄鞘化 (cup4w + nor2w) におけるアストロサイト (GFAP) とミクログリア (Iba1) の活性化 (本号の田中の項 p.16 図2 参照)

ンに変化が生じている可能性を検討している。詳しくは板東の項を参照されたい。

脱髄による軸索の変化

MSに限らず、髄鞘異常により、伝導速度の減少が観察されているが、最も大きな障害は、軸索の変性が生じることによる⁶⁾。ただし、MSにおいては、少なくとも一部の部位において、脱髄より軸索変性が先行するという所見もある。しかしながら、脱髄により物理的な軸索の保護作用や栄養因子を含む化学的な保護作用が失われることによる軸索変性が生じることが確かであろう⁷⁾。著者らの教室においても、脊髄損傷を行った実験では、KLK8 ノックアウトマウスでは野生型動物に比べオリゴデンドロサイトの生存が多かったが、これに加えて、残存している軸索の数にも有意な差があった(図1)。しかしながら、髄鞘の異常により軸索変性が生じる機序については、不明な点が多い。髄鞘という物理的な保護作用もあり得るが、髄鞘からの何らかのシグナルが関与していることは間違いのないようである。例えば、CNP、PLPやMAG 遺伝子のノックアウトマウスでは軸索には一見正常に見える髄鞘があるが、その中で、軸索の変性が生じる⁸⁾。

再髄鞘化

脱髄した軸索に再髄鞘化が生じれば、少なくとも病態の一部の回復が期待される。しかし、脱髄疾患では、

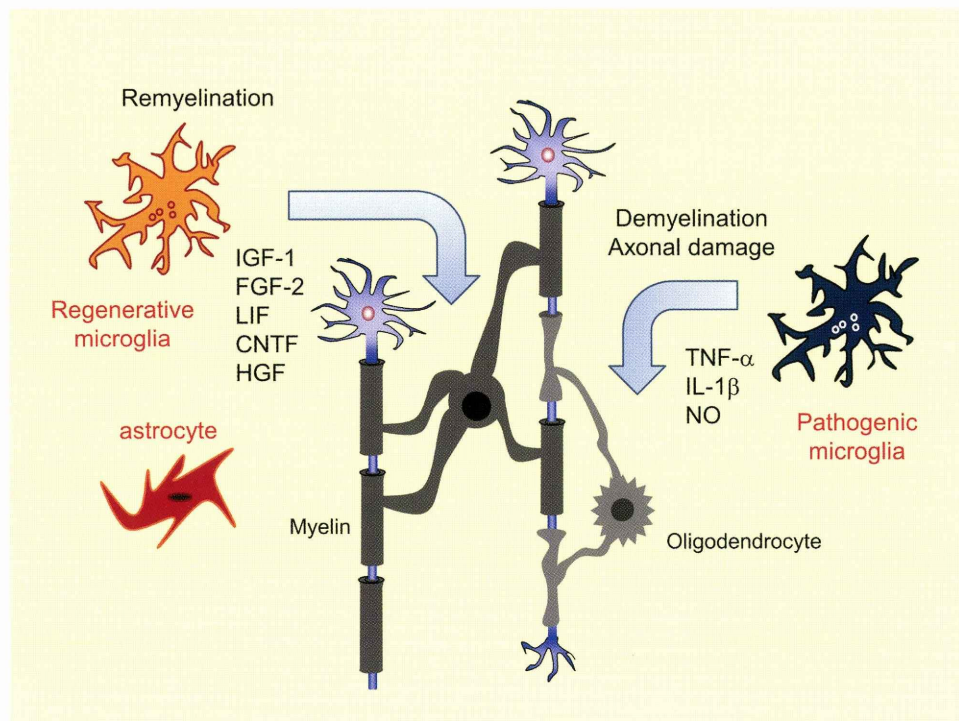


図4 想定される脱髄時と再髄鞘化時におけるミクログリアのはたらき

必ずしも再髄鞘化が生じないのが問題である。MSの再発・寛解型では、進行型に移行するまでは脱髄巣が再髄鞘化されているのが観察される。脱髄の動物モデルであるEAEやcuprizoneをはじめとする薬物による脱髄においても再髄鞘化がみられるが、完全なものではない。再髄鞘化を促進する方法の探索については、再生医療的なアプローチをはじめ、多岐にわたる研究が行われているが、決定的なものはない。当教室では、cuprizoneを用いた脱髄モデルで再髄鞘化に関与する因子を検討しているが(図3)、本特集の田中の稿に詳述してあるように、ミクログリアからのCNTFなどのサイトカインが一定の関与をしているようである(図4)⁹⁾。

参考文献

- 1) 吉田成孝：オリゴデンドロサイトの生死とプロテアーゼ。脳21 13：9-14, 2010.
- 2) Terayama R, et al. : Neuropilin promotes oligodendrocyte death, demyelination and axonal degeneration after spinal cord injury. *Neuroscience* 148 : 175-187, 2007.
- 3) Murakami K, et al. : In vivo analysis of kallikrein-related peptidase 6 (KLK6) function in oligodendrocyte development and the expression of myelin proteins. *Neuroscience* 236 : 1-11, 2013.
- 4) Sriram S : Role of glial cells in innate immunity and their role in CNS demyelination. *J Neuroimmunol* 239 : 13-20, 2011.
- 5) Zeis T, et al. : Normal-appearing white matter in multiple sclerosis is in a subtle balance between inflammation and neuroprotection. *Brain* 131 : 288-303, 2008.
- 6) Bruck W : Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 252 Suppl 5 : v10-15, 2005.
- 7) Trapp BD, Nave KA : Multiple sclerosis : an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 31 : 247-269, 2008.
- 8) Nave KA, Trapp BD : Axon-glia signaling and the glial support of axon function. *Annu Rev Neurosci* 31 : 535-561, 2008.
- 9) Tanaka T, et al. : Minocycline reduces remyelination by suppressing ciliary neurotrophic factor expression after cuprizone-induced demyelination. *J Neurochem* 2013 in press.