

## 要 旨

中枢神経系髄鞘はオリゴデンドロサイト（OL）により形成される。髄鞘は跳躍伝導の誘導に必須であるが、その異常や変性（脱髄）は跳躍伝導の喪失以上の伝導障害を伴い、重篤な神経症状を呈する。多発性硬化症は中枢神経系の代表的な脱髄疾患であり、その病因は髄鞘成分に対する自己免疫の惹起である。しかし、実際免疫反応に由来する炎症反応が惹起され髄鞘が変性しつつある病巣では、髄鞘の再生像も観察される。その一方、機能的障害に寄与していると考えられる慢性脱髄巣において髄鞘の再生像はほとんど観察されない。本講演において、なぜ慢性脱髄巣においては髄鞘の再生が起こらないのかについて述べ、髄鞘再生制御におけるOLとミクログリアとのクロストークも論じたい。

慢性脱髄巣が形成される前段階においては髄鞘の変性と再生が繰り返されるので、次第にOL前駆細胞が枯渇し、ついには髄鞘再生が不能になると永らく考えられてきた。しかし、Trapp らのグループにより、多発性硬化症慢性脱髄巣においてもOL前駆細胞が数多く存在すること<sup>1)</sup>、しかも髄鞘形成直前の段階まで成熟が進んだOLが存在することも明らかとなった<sup>2)</sup>。すなわち、多発性硬化症慢性脱髄巣においてはOL前駆細胞が枯渇するのではなく、その髄鞘形成に至る分化・成熟、もしくは生存が阻害・抑制されているのである。

慢性脱髄巣の軸索に、正常発達時に観察される髄鞘阻害因子の発現していることが2002年に相次いで報告された。軸索から発現が消失していたポリシアル酸化N-CAMが脱髄軸索に再び発現してくること<sup>3)</sup>、jagged が慢性脱髄巣のアストロサイトに発現誘導されてくること<sup>4)</sup>である。さらに、発達過程においては発現されないヒアルロンランのような分子もアストロサイトに発現誘導され、髄鞘形成を阻害している<sup>5)</sup>。このように、慢性脱髄巣ではオリゴデンドロサイトの分化・成熟を阻害する因子が数多く産生され、髄鞘再生が抑制されている（図1）。

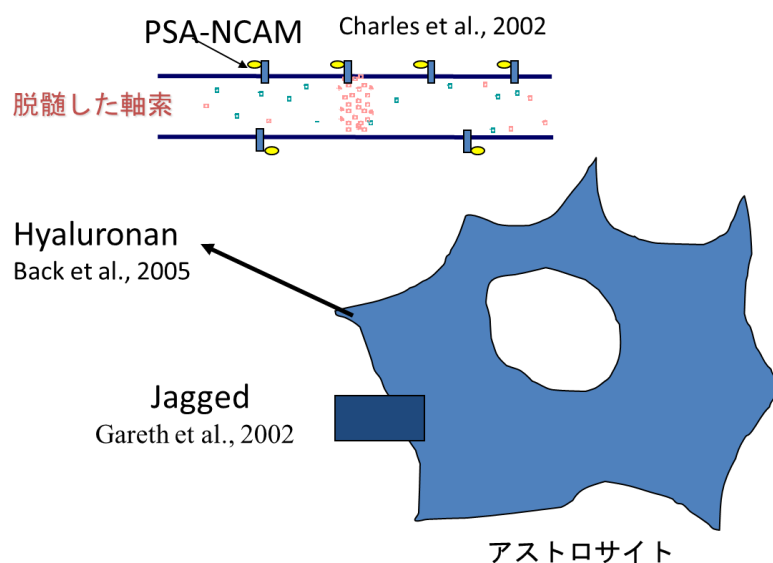
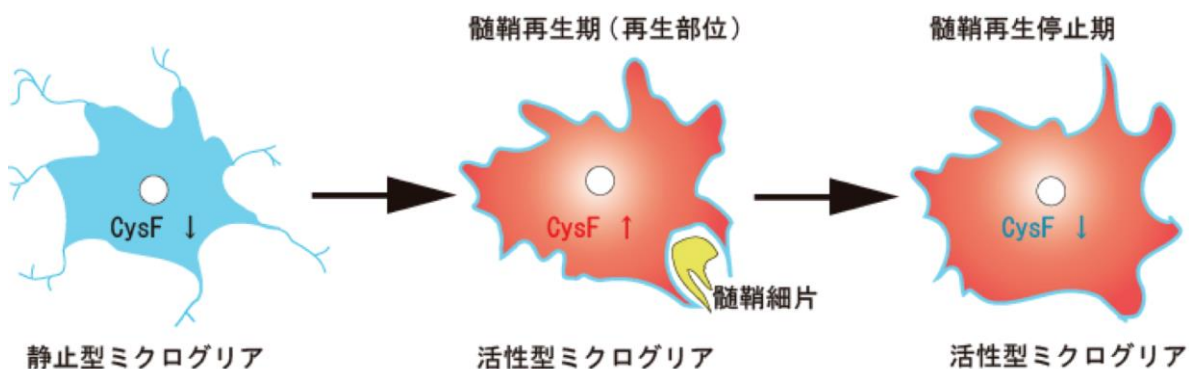


図1 慢性脱髄巣に現れる髄鞘形成阻害因子

では、なにが髄鞘再生抑制に寄与する環境変化を引き起こすのか？われわれは慢性脱髄巣を形成する良いマウスモデルを有している。このマウスにおいて再生が進行中の時期と再生が阻害されている時期において差のあるmRNAをcDNAマイクロアレイにより探索したところ、シスタチンFというカテプシン阻害蛋白質が見つかった。再生進行中にはシスタチンFの発現が高く、再生停止時にその発

現が激減する。この現象は他の脱髄モデルにおいても観察された。また、多発性硬化症慢性脱髄巣においてはシスタチンFの発現が認められないが、その周りの髄鞘再生部位においては発現が認められた<sup>6)</sup>。この分子はミクログリアに発現していたが、ミクログリアは慢性脱髄巣にも多数存在するので、髄鞘再生中の軸索近傍のミクログリアにだけ発現があることになる（図2）。



**図2 髄鞘再生中にミクログリアで特異的に発現するシスタチンF**

すなわち、髄鞘が再生しているのか、していないのかに連動して、ミクログリアの性質が変化しているのである。シスタチンFはカテプシンCを選択的に阻害していることが報告されたため<sup>7)</sup>、シスタチンFとカテプシンC発現バランスを中心に研究を進めた。その結果、シスタチンF優位では髄鞘の再生を促進し、カテプシンC優位では髄鞘再生を抑制することが分かった<sup>8)</sup>。

以上の結果はミクログリアが髄鞘の再生を行うかどうか判断していることを示唆し、グリア細胞間のクロストークの重要性も示している。

#### 参考文献

1. Chang A, Nishiyama A, Peterson J, Prineas J, and Trapp BD. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. 2000; J Neurosci. 20:6404-6412.
2. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. 2002; N Engl J Med. 346:199-200.
3. Charles P, Reynolds R, Seilhean D, Rougon G, Aigrot MS and Niezgoda A. Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons: an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis? 2002; Brain 125:1972-1979
4. John GR, Shankar SL, Shafit-Zagardo B, Massimi A, Lee SC, Raine CS, Brosnan CF. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. 2002; Nature Medicine 8(10):1115-21
5. Back SA, Tuohy TM, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J, Luo NL, Banine F, Liu Y, Chang A, Trapp BD, Bebo BF Jr, Rao MS, Sherman LS. Hyaluronan accumulates in

demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. 2005; *Nature Med* 11:966-972

6. Ma J, Tanaka KF, Shimizu T, Bernard CC, Kakita A, Takahashi H, Pfeiffer SE, Ikenaka K. Microglial cystatin F expression is a sensitive indicator for ongoing demyelination with concurrent remyelination. 2011; *J Neurosci Res* 89: 639-49

7. Hamilton G, Colbert JD, Schuettelkopf AW and Watts C. Cystatin F is a cathepsin C-directed protease inhibitor regulated by proteolysis. 2008; *EMBO J* 27:499-508

8. Shimizu T, Wisessmith W, Li J, Abe M, Sakimura K, Chetsawang B, Sahara Y, Tohyama K, Tanaka KF, Ikenaka K. The balance between cathepsin C and cystatin F controls remyelination in the brain of Plp1-overexpressing mouse, a chronic demyelinating disease model. 2017; *GLIA* 65:917-930