

要 旨

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、若年成人を侵す神経難病としては最も頻度が高く、我が国に2万人、世界に250万人以上の患者がいる。根治的な治療法のない神経難病の中では、唯一、分子標的療法が日常臨床に導入され効果をあげている。我が国においても6種類の疾患修飾薬が導入されている。これらの疾患修飾薬は、T細胞やB細胞を主な標的としている。これらは再発率を有意に低下させ、二次進行期に入るのを遅らせることはできるが、障害の慢性進行を阻止することはできない。今後の治療開発の目標は、慢性進行の阻止にあり、そのためには慢性進行期の病態の解明と新たな治療標的の同定が不可欠である。

私たちは、MS急性期の高度な炎症性破壊性病巣では、アストログリアのConnexin (Cx) 43やオリゴデンドログリアのCx32、Cx47が脱落し、グリアシンシチウムが破綻することを明らかにしてきた。これに関しては、浸潤Th1細胞が産生するIFN γ が、ミクログリアの活性化を介してアストログリアのCx43を脱落させる機序を明らかにしている。Cx蛋白群は、gap junction channelの形成によりグリア細胞間を連結しセカンドメッセンジャーや乳酸などのエネルギー源の細胞間伝達に重要な役割を演じている。したがって、その破綻は組織破壊を高度にすると考えられる。

MSの慢性進行期病巣では、脱髄に加えて軸索変性・脱落が顕著にみられる。Chronic active lesionでは、病巣の辺縁に活性化ミクログリアが集簇し、アストログリオシスが起きている。このような病巣では、髄鞘再生が不完全ながら生じていても、オリゴデンドログリアのCx32やCx47は脱落したままである。一方、増殖したアストログリアではCx30やCx43の発現が亢進している。このような慢性進行期病巣での、オリゴデンドログリアのCxの脱落、アストログリアのCxの発現亢進の意義は全くわかっていない。そこで、私たちは、これらのグリアのCx蛋白群の欠損マウスに、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)を誘導し、それがどのように修飾されるかを検討した。

Cx30ノックアウト(KO)マウスでは、野生型マウスと比べて急性期EAEは変化がなかったが、慢性進行期EAEが有意に軽減し、脱髄が有意に少なかった。しかし、T細胞浸潤には差がなかった。野生型では、脊髄でCx30とCx43の発現が急性期から亢進し、その発現亢進は慢性期まで持続した。一方、Cx30 KOマウスではCx30の発現はなく、Cx43が代償性に発現が亢進することもなかったが、急性期にアストログリアの活性化がより顕著に起こっていた。Cx30 KOマウスのEAEでは、慢性期にミクログリアが有意に増殖・活性化し、M1反応が減弱しよりM2にシフトしていた。他方、オリゴデンドログリアのCx47のinducible conditional KO (cKO)マウスでは、EAEが急性期から慢性進行期にかけて有意に増悪し、脱髄がより広範囲に生じていた。慢性期ではEAE再発の頻度が有意に高く、アストログリアとミクログリアが活性化していた。

したがって、慢性進行期のアストログリアのCx発現亢進とオリゴデンドログリアのCx脱落は、ともに病態を悪化させていること、それにはミクログリアがどのように活性化するかが重要と考えられた。そこで、低分子抗リウマチ薬として最近使われるようになったイグランチモドが、精製した培養ミクログリアの活性化を、NF κ Bの活性化を抑制することで抑えることを確認の上、myelin

oligodendrocyte glycoprotein ペプチドで惹起した慢性進行型 EAE の急性期発症以降に治療的にイグ
ラチモドを投与した。イグラチモドは、慢性進行型 EAE を有意に軽減し脱髄も減少させた。T 細胞
浸潤やミクログリアの活性化も抑制された。

アストログリアの Cx43 は慢性脱髄炎を悪化させ、オリゴデンドログリアの Cx30 は軽減する。こ
れらのグリアに発現する Cx は、ミクログリアの活性化状態を介して慢性進行型脱髄炎の病態を修
飾している。グリアの Cx 蛋白群や活性化ミクログリアは、慢性進行型 MS の新たな治療標的と考
えられる。