

AMCoR

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

旭川医科大学フォーラム (2014.02) 14巻1号:48.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題
4) ミクログリア由来CNTFを介したミエリン再生機序の解明

研究代表者 田中 達英

4) ミクログリア由来 CNTF を介したミエリン再生 機序の解明

研究代表者 田中 達英

[研究の背景と目的]

脱髄疾患に対する根治療法は存在せず、新規標的分子に対する画期的な創薬が待望されている。治療を困難にしている原因に脱髄後のミエリン再生能の低さが挙げられる。従って、脱髄によって生じた神経障害を回復させるためにはミエリンの再生機序を解明する必要がある。本研究の目的は、脱髄後に病巣に集まるミクログリアに着目してミエリン再生に対する役割を解明することである。

[結果]

1. ミクログリアの機能を抑制すると再ミエリン化が抑えられる

本研究では脳梁特異的に脱髄を誘発できる薬剤、cuprizone を用いた化学脱髄モデルで検討した。cuprizone を含有した飼料をマウスに与えると脱髄が誘導され、脱髄後に通常の飼料に戻すことによって再ミエリン化を誘導することができる。この脱髄モデルでは、cuprizone 投与後に脳梁においてミクログリアの集積が認められるが、再ミエリン化を誘導した段階においてもミクログリアは脳梁内に集積していることから、ミクログリアがミエリン形成において積極的に寄与しているのではないかと考えた。そこで、ミエリン再生を誘導する段階でミクログリアの活性化を阻害剤 (minocycline) で抑制すると再ミエリン化が抑制されるかを検討した。その結果、ミエリン構成因子である MBP, CNPase の発現量が低下することが明らかとなった。また、ミエリンを構成する細胞であるオリゴデンドロサイトのマーカー (CC1) で免疫組織化学的手法を用いて検討した結果、minocycline 投与群で CC1 発現量が減少した。これは、ミクログリアがミエリン再生に寄与することを示唆する。

2. ミクログリア由来 CNTF は再ミエリン化に寄与する

では、ミクログリアに発現するどのような因子が再ミエリン化に寄与しているのだろうか。cuprizone を用いたこのモデルでは様々なサイトカインや神経栄養因子の発現量が亢進する。我々は、毛様体神経栄養因子 CNTF は脱髄時期から再ミエリン化時期にかけ

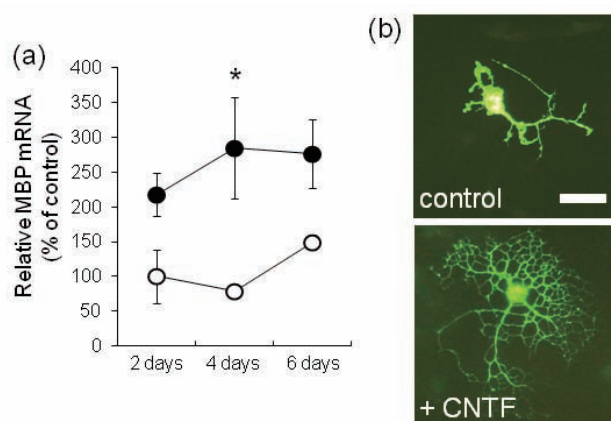


図1 オリゴデンドロサイトの分化に対するCNTFの効果

て発現量が亢進することを見出し、また、再ミエリン化の段階で minocycline を投与してミクログリアの活性化を抑制したマウスでは、CNTF の発現が顕著に減少することを見出した。つまり、ミクログリアに発現するCNTF が再ミエリン化に大きく貢献している可能性がある。

さらに、CNTF が直接オリゴデンドロサイトの分化に寄与するかを *in vitro* で検討した。オリゴデンドロサイト細胞に recombinant CNTF を処理したものでは未処理群と比較して有意に MBP 発現量が上昇し (図1a)、また、CNTF 処理群では、より分化の進んだ形態をとることが明らかになった (図1b)。すなわち、CNTF はミエリン化を促進することが明らかとなった。

[まとめ]

Minocycline によって脱髄後の再ミエリン化は抑制されるが、その一部はミクログリアからのCNTF 発現量が抑制されるためであることが明らかとなった。

[文献]

Tanaka T, Murakami K, Bando Y, Yoshida S. Minocycline reduces remyelination by suppressing ciliary neurotrophic-factor expression after cuprizone-induced demyelination. *J. Neurochem.* 127: 259-270, 2013