

<シンポジウム 03—1>脱髄性疾患におけるグリア間およびグリア・ニューロン間相互作用の破綻

神経科学から見た脱髄性疾患における免疫細胞・ グリア・ニューロン間相互作用の異常

水野 哲也

(臨床神経 2011;51:892-893)

Key words : neuritic beading, ミクログリア, フラクタルカイン, IL-34

多発性硬化症における炎症性脱髄病変の形成には、末梢から脳内に浸潤する炎症性リンパ球および脳内の免疫細胞であるミクログリアの関与が示唆されている。ミクログリアは、炎症性リンパ球に対し抗原提示細胞として機能するだけでなく、炎症性サイトカイン、グルタミン酸、活性酸素を産生し、エフェクター細胞として機能する。また、脱髄性病変において神経軸索の障害を主体とした神経変性所見がみとめられ、多発性硬化症の機能的予後に影響をおよぼしている。この神経変性に活性化ミクログリアによる慢性炎症の関与が考えられている。障害を受けた神経細胞は、変性・細胞死に向かう過程において樹状突起、神経軸索に可逆性のビーズ様の形態変化(neuritic beading)が生じる。われわれは、初代培養神経細胞において、活性化ミクログリアから過剰に産生されるグルタミン酸が、ミトコンドリア機能および神経軸索輸送蛋白の機能を障害することにより neuritic beading を誘導することを明らかにした¹⁾。さらに、活性化ミクログリアのグルタミン酸産生は、グルタミンアーゼの活性亢進、ギャップ結合を介した放出促進によることが確かめられた。多発性硬化症およびその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)においても活性化ミクログリア由来のグルタミン酸・活性酸素による neuritic beading の形成が示されている^{2,3)}。グルタミンアーゼ阻害剤、ギャップ結合阻害剤、フリーラジカル消去剤であるエダラボンはEAEにおいて改善効果を示した。

一方で、ミクログリアは貪食による死細胞の除去、神経栄養因子、抗炎症性サイトカイン、抗酸化酵素などの産生により神経保護的な機能も有していることから、多発性硬化症、EAEの治療においてミクログリアの保護作用を誘導することも重要である。

これまで神経細胞は、グリア細胞に対し受動的な働きしかできないものと考えられていたが、近年 help me signal, find me signal, eat me signal として種々のサイトカイン、ケモカイン、核酸などを産生することにより能動的にミクログリアの機能を制御していることが明らかとなった。われわれは、障害神経細胞が、help me signal として分泌型フラクタルカイン(sFKN)を産生し、ミクログリアの貪食・抗酸化作用を促進することにより神経保護作用を誘導することをみいだし

た。sFKNはミクログリアにMilk Fat Globular Protein EGF-8(MFG-E8)を誘導することにより死細胞の貪食を促進し、またJNK経路Nrf2経路を介してヘム酸化酵素HO-1を誘導し抗酸化作用を発揮した⁴⁾。さらに、sFKNは活性化ミクログリアの炎症性サイトカイン産生も抑制する。2008年に同定されたサイトカインIL-34は、M-CSFと同様に単球系細胞の増殖作用を有している。われわれは、中枢神経系において神経細胞がIL-34を産生し、その受容体を発現するミクログリアに対し増殖作用およびHO-1産生誘導による抗酸化作用を示すことを明らかにした。脱髄性疾患における免疫細胞・グリア・ニューロン間相互作用の異常として、障害神経細胞から産生されるsFKN、IL-34などのミクログリアに対する制御因子の産生障害あるいは機能障害が一因となっている可能性も考えられた。

アストロサイトは、神経系の構築、細胞外液の恒常性の維持、血液脳関門の形成、グルタミン酸トランスポーターによるグルタミン酸の取り込みなど神経細胞に対し保護的に働いているが、活性化により障害性にも作用する。アストロサイトもトル様受容体(TLR)を発現し、TLR4リガンドによる活性化は神経細胞障害性に作用する。またアストロサイトの産生するIL-33は、ミクログリアの炎症性サイトカイン産生を誘導する。われわれは、Th9細胞から産生されるIL-9が、アストロサイトにケモカインCCL-20を誘導しTh17細胞の浸潤を促進することによりEAEの発症に関与していることを示した⁵⁾。脳内に浸潤するリンパ球は、炎症性Tリンパ球が神経障害性に、制御性Tリンパ球が神経保護的に作用することが知られているが、脱髄性疾患におけるリンパ球とグリア・神経細胞間の相互作用の詳細は不明である。

中枢神経系において免疫細胞、グリア、神経細胞間の相互作用を明らかにすることは、多発性硬化症の病態解明および新規治療法の開発に結びつくものと考えられる。

文 献

- 1) Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, et al. Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of

- mitochondrial respiration and axonal transport. *J Biol Chem* 2005;280:10444-10454.
- 2) Kim JY, Shen S, Dietz K, et al. HDAC1 nuclear export induced by pathological conditions is essential for the onset of axonal damage. *Nat Neurosci* 2010;13:180-189.
 - 3) Nikić I, Merkler D, Sorbara C, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med* 2011;17:495-499.
 - 4) Noda M, Doi Y, Liang J, et al. Fractalkine attenuates excitotoxicity via microglial clearance of damaged neurons and antioxidant enzyme heme oxygenase-1 expression. *J Biol Chem* 2011;286:2308-2319.
 - 5) Zhou Y, Sonobe Y, Akahori T, et al. IL-9 promotes Th17 cell migration into the central nervous system via CC chemokine ligand-20 produced by astrocytes. *J Immunol* 2011;186:4415-4421.

Abstract

Disruption of interactions between immunocytes, glia and neurons in demyelinating diseases: a view from neuroscience

Tetsuya Mizuno, M.D.

Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Microglia play a crucial role in the development of inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis (MS). Microglia act on inflammatory lymphocytes as antigen presenting cells, and produce inflammatory cytokines, glutamate, and reactive oxygen species (ROS). Neurodegeneration, which is observed in the demyelinating lesions, affects the prognosis in MS. Neuritic beading, focal bead-like swellings of the dendrites and axons, is a neuropathological sign in the early phase of neurodegeneration in MS. Microglia-derived glutamate and ROS initiate beading formation.

Microglia can exert neuroprotective effect by deprivation of dead cells and induction of neurotrophic factors, anti-inflammatory cytokines, and anti-oxidant enzyme in MS.

Neurons are thought to be not merely passive targets of microglia but rather control microglial activity through various signals including cytokines and chemokines. Soluble fractalkine (sFKN), which is secreted from damaged neurons by glutamate, promotes microglial phagocytosis of neuronal debris, and induces the antioxidant enzyme heme oxygenase-1 in microglia. IL-34 secreted from neurons also induces microglial neuroprotection.

Astrocytes exert neuroprotective effect. However, toll-like receptor ligands induce neurotoxic molecules in astrocytes. IL-33 produced by astrocytes induces microglial activation. Thus, disruption of beneficial interaction between glia and neurons is crucial for the pathogenesis of MS.

(*Clin Neurol* 2011;51:892-893)

Key words: neuritic beading, microglia, fractalkine, IL-34
