

＜シンポジウム 17—4＞難治性末梢神経疾患の治療戦略

血液神経関門をターゲットとした治療戦略

神田 隆

(臨床神経 2011;51:1020-1022)

Key words : 血液神経関門, 血管内皮細胞, ペリサイト, 末梢神経障害, 接着因子

はじめに

末梢神経系のバリアシステムである血液神経関門 (blood-nerve barrier, BNB) は, かつては血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) と比較して不完全かつ leaky な構造物と考えられていたが, 現在では, 末梢神経系を全身循環系から隔絶する, BBB とほぼ同等の機能を持つ強固なバリアシステムとして認識されている. しかし, この 10 年あまりの間に飛躍的な情報蓄積がなされた BBB と比較すると, BNB に関する知見はきわめて乏しく, BNB を構成する細胞の特性や BBB との本質的な違いなどに関する情報は皆無であったといつてよい¹⁾. 筆者は 1990 年代後半にウシ BNB に起源を持つ細胞の単離培養に成功し, 最近, in vivo の形質をよく保存したヒト BNB 構成細胞 (微小血管構成内皮細胞, 同血管周細胞) の不死化細胞株の樹立に世界に先駆けて成功した²⁾³⁾. これら 2 つの BNB 構成細胞の生化学的・生理学的機能解析は現在進行中であり, BBB と比較して遙かに遅れをとっている BNB 研究の起爆剤となることが期待される.

BNB は 2 つの顔をもつ

健全な BNB は, ①有害物質の末梢神経内への流入を阻止し, ②病的リンパ球の末梢神経実質への浸潤をシャットアウトすることで③末梢神経実質の内部環境を安定化させる働きを持つ. 筆者らはおよそ 20 年前に, 発症 6 日で末梢神経系の完全麻痺にいたり, autonomic failure で急死したギラン・バレー症候群 47 歳男性例の詳細な末梢神経病理を報告した⁴⁾. この剖検例でみられた非常に強い病変部と健全部の並存が非常に印象的で, この patchy な病変分布は, BNB が破綻した部位とそうでない部位との差ではないか, 炎症性ニューロパチーの発症にはバリアーの破綻が本質的な第一歩ではないかと筆者が考える端緒となった. その後の検索で, 炎症性ニューロパチー例での生検腓腹神経では, BNB を構成する微小血管内皮細胞相互の接着が十分でない所見が多数えられることも明らかになった⁵⁾⁶⁾.

ここにみられる BNB 破綻の背景となる分子機序を明らかにし, BNB 修復への手立てを探ることはこれら炎症性ニュー

ロパチーの新規治療法に直結する. 筆者らの教室では, 副腎皮質ステロイド薬は BNB 構成ペリサイトからの GDNF 放出などを介して BNB 構成内皮細胞の claudin-5 を upregulate し, バリアー機能の強化に働くこと⁷⁾, 糖尿病性ニューロパチーでは, AGE によって BNB 構成内皮細胞が autocrine に分泌する VEGF が増加し, その結果 BNB 構成内皮細胞の claudin-5 量が減少, BNB 破綻にいたること³⁾などを明らかにしてきた. これらの研究にもちいられたヒト BNB 由来細胞は, BNB 破綻の分子メカニズム解明にもっとも適したツールであり, 今後も臨床应用到に直結した新知見がつつぎと現れることが期待される.

健全な BNB のもつ美点は, そのまま裏返しにすれば BNB の問題点として列挙することが可能である. たとえば, 軸索変性後の神経再生が十分になされるためには, ある時期多量の神経栄養因子が必要となる. しかし, サイトカインや神経栄養因子の多くは MW 15,000~30,000 前後の比較的大きなポリペプチドであり, また, ほとんどのものは神経実質内への特殊な移送系を持たないことから, 循環血液からの神経内膜組織への移行は堅牢な BNB によって阻まれている. また, 不要有毒物質の末梢神経実質からの排除も BNB のために進まない, といった問題が生じる.

BNB を操作すること

それでは, 必要な物質を末梢神経実質内へ十分量供給させ, かつ末梢神経系の内部環境が十分に保たれるような BNB の人為的操作システムは構築可能であろうか?

内皮細胞を操作する

BNB 構成微小血管内皮細胞は, 末梢神経系で全身血流に直接接触する唯一の細胞である. 神経栄養因子をはじめとする多くの高分子物質は BNB に阻まれて末梢神経実質へ侵入できないが, ウイルスベクターに組み込んだ siRNA, 内皮細胞表面抗原に対するモノクロナル抗体などは容易に内皮細胞に到達できる. まずはこれらをもちいて BNB 機能改変に取り組むのが現実的なアプローチであろうと思われる. 白血球/内皮細胞の接着に関しては, VLA-4/VCAM のシステムを無力化する natalizumab が多発性硬化症に, LFA-1/ICAM のシステムをブロックする efalizumab が乾癬に, それぞれすでも

ちいられて良好な臨床的効果が確認されている。しかし、これらはいずれも白血球側の接着因子に対する抗体製剤であり、ありとあらゆる白血球/内皮細胞の接着を抑制してしまうがゆえに、投与された患者 500 人から 1,000 人に 1 人の割合で進行性多巣性白質脳症が発症することは看過できない⁸⁾。この点、BNB 構成内皮細胞に特異的に発現する接着因子が明らかになれば、内皮細胞側でこの接着因子を抑制する抗体製剤ないし siRNA の使用によって BNB 特異的な単核球浸潤抑制効果が期待でき、重篤な神経系への副作用が回避可能である。BBB では、最近発見された IgG スーパーファミリーに属する分子である ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule) が脳微小血管内皮細胞上の docking structure に局在し、CD4 陽性 T 細胞上に発現している CD6 を介して BBB を越える T 細胞浸潤に関与することが明らかになっており⁹⁾、BNB にも同様の分子が存在することは十分に想定できる。現在、筆者の教室では BNB 特異的表面抗原を同定すべく研究が進行中である。

ペリサイトを操作する

BNB では内皮細胞とペリサイトは共通の 1 枚の基底膜で覆われており、内皮細胞/ペリサイト間も同じ基底膜で隔てられている。したがって、BNB を構成する内皮細胞とペリサイトは、互いの細胞膜同士の直接接着は無いもののきわめて近接した位置関係にある。末梢神経系で BNB 構成内皮細胞にこれだけ近い位置関係を保つ細胞はペリサイト以外にはなく、ペリサイトが paracrine に放出するさまざまな栄養因子、活性物質が内皮細胞機能に大きな影響を与えるであろうことは容易に想像がつく¹⁰⁾。ペリサイトは長らく無視され続けてきた細胞であるが、BNB 機能のレギュレーターであることはほぼまちがいが無い²⁾。内皮細胞を透過することができる、低分子量かつ脂溶性のペリサイト生理活性物質が同定できれば、血液を介して BNB 構成ペリサイトをコントロールする方策が開けるものと考えられる。

おわりに

神経系の再生医療は今や医学界の関心の中心の一つとなった感がある。末梢神経の効率的な再生には各種サイトカイン、神経栄養因子の適切な関与が不可欠であることが近年明らかにされ、これらの分子による末梢性ニューロパチーの治療への期待が高まっている。したがって、BNB を人為的に操作することによる有用物質の末梢神経内への導入と有害物質の排除は、難治性末梢神経疾患の治療に向けた戦略の一つになりえる。また、BNB の破壊はギラン・バレー症候群や CIDP などの免疫性末梢神経障害の発症・増悪の key step であり、

BNB 健常化の促進もこれらの炎症性末梢神経疾患の治療戦略の一つとなりうることは容易に想像されることと思われる。BNB の操作という治療戦略は緒についたばかりであるが、実用性の高いヒト不死化細胞の確立を契機として、今後実用化への道を着実にたどるものと思われる。

文 献

- 1) Kanda T. 血液神経関門 Update. *Brain and Nerve* 2011;63: 557-569.
- 2) Shimizu F, Sano Y, Abe M, et al. Peripheral nerve pericytes modify blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. *J Cell Physiol* 2011;226:255-266.
- 3) Shimizu F, Sano Y, Haruki H, et al. Advanced glycation endo-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF-beta and VEGF by pericytes. *Diabetologia* 2011;54:1517-1526.
- 4) Kanda T, Hayashi H, Tanabe H, et al. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:857-864.
- 5) Kanda T, Usui S, Beppu H, et al. Blood-nerve barrier in IgM paraproteinemic neuropathy: a clinicopathologic assessment. *Acta Neuropathol* 1998;95:184-192.
- 6) Kanda T, Yamawaki M, Iwasaki T, et al. Glycosphingolipid antibodies and blood-nerve barrier in autoimmune demyelinating neuropathy. *Neurology* 2000;54:1459-1464.
- 7) Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, et al, et al. Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5. *Neurochem Res* 2011;36:849-855.
- 8) Warnke C, Menge T, Hartung HP, et al. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Arch Neurol* 2010;67:923-930.
- 9) Cayrol R, Wosik K, Berard JL, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system. *Nat Immunol* 2008;9:137-145.
- 10) Shimizu F, Sano Y, Maeda T, et al. Peripheral nerve pericytes originating from the blood-nerve barrier expresses tight junctional molecules and transporters as barrier-forming cells. *J Cell Physiol* 2008;217:388-399.

Abstract**Artificial control of blood-nerve barrier: a novel therapeutic approach to peripheral neuropathies**

Takashi Kanda, M.D.

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Blood-nerve barrier (BNB) is a "Janus-faced" structure for the peripheral nerve parenchyma. Healthy BNB may contribute to stabilize the internal milieu of peripheral nervous system (PNS) and to stop the entrance of toxic substances and harmful leukocytes into nerve parenchyma. On the other hand, healthy BNB may sometimes be a drawback because the peripheral nerve parenchyma cannot receive enough amount of nutrients and growth factors and cannot excrete toxic substances into systemic circulation because of its presence. Here we present a future therapeutic strategy to control BNB function, based on the basic knowledge acquired from recently developed human immortalized cell lines of BNB origin. If we can artificially regulate the BNB permeability and the expression of adhesion molecules on the surface of BNB-forming endothelial cells, and stop the entrance of toxic substances as well as pathogenic leukocytes into PNS parenchyma, the treatment of inflammatory neuropathies may make great progresses. For hereditary, metabolic and ischemic neuropathies, the promotion of the entrance of growth factors into PNS parenchyma and of the excretion of toxic substances should powerfully encourage the regeneration of axons.

(Clin Neurol 2011;51:1020-1022)

Key words: blood-nerve barrier: BNB, endothelial cell, pericyte, peripheral neuropathy, adhesion molecule
