

同心円硬化症の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリアの特質

班員：吉良潤一¹⁾

共同研究者：○眞崎勝久¹⁾、林田翔太郎¹⁾、鈴木諭²⁾、渡邊充¹⁾、松下拓也¹⁾、磯部紀子³⁾、高橋和也⁴⁾、田平武⁵⁾、山崎亮¹⁾

研究要旨

同心円硬化症(Baló病)は多発性硬化症の最重症亜型であり、巨大な層状脱髄巣が特徴であるがその病態機序は明らかでない。私たちはミクログリア特異的マーカーTMEM119、GLUT5、P2RY12を用い、Baló病変におけるミクログリアとマクロファージの分布について検討した。Distal oligodendroglipathy(DO)を特徴とする急性期最外脱髄層でTMEM119陽性、GLUT5陽性、P2RY12陰性の活性化ミクログリアが特異的に集積し、iNOSを産生していることを見出した。また、末梢由来マクロファージは脱髄層全体に広く分布していた。DOをみとめない病変では、活性化ミクログリアは髄鞘保持層に多く集積がみとめられた。活性化ミクログリアの特異的な集積を明らかにし、脱髄形成に寄与している可能性が示唆された。

研究目的

同心円硬化症(Baló病)は多発性硬化症の最重症亜型であり、巨大な層状脱髄巣を呈するが、Baló病に特徴的な同心円状や層状の病巣がどのように形成されるか、現在まで明らかではない。私たちは以前、CD68陽性細胞がBaló病巣の辺縁で脱髄をきたす前に層状に浸潤していることを見出しており、Baló病における層状脱髄病変の形成にミクログリアやマクロファージの関与が重要である可能性を報告した¹⁾²⁾。最近、中枢神経由来ミクログリアと末梢血単球由来マクロファージを区別しうる抗原としてTMEM119が報告されており³⁾、多発性硬化症の剖検例でもTMEM119陽性ミクログリアは早期の急性期病変で多く認められ、CD68陽性マクロファージは慢性期まで広く分布することが報告された⁴⁾。本研究ではBaló病剖検例の層状脱髄病変に分布するミクログリア・マクロファージのプロファイルを明らかにする。

研究方法

Baló病4例と層状病変を呈する抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)1例の剖検標本を用い、新規常在性ミクログリアマーカーのTMEM119と、ミクログリアマーカーとして知られるGLUT5⁵⁾、"homeostatic"ミクログリアマーカーP2RY12

⁴⁾、およびCD68、CD163の一次抗体を用いて免疫染色し、層状病変の免疫組織学的評価を行った。対照として重症筋無力症を正常コントロール、細菌性髄膜炎を炎症疾患コントロールとした。

(倫理面への配慮)

九州大学の倫理委員会の承認を受けて研究を行った。

研究結果

重症筋無力症ではTMEM119、GLUT5、P2RY12はいずれも常在性ミクログリア(resting microglia)で発現を認め、他方CD68はごく少数の常在性ミクログリアの細胞体で陽性、CD163は血管周囲のマクロファージでのみ陽性であった。細菌性髄膜炎症例では、TMEM119、P2RY12、GLUT5は脳実質内の活性化ミクログリアで染色性を認め、髄膜に浸潤した末梢由来マクロファージでは染色性は乏しく、一方、CD68やCD163は末梢由来マクロファージで強い染色性が確認された。

Baló病3例において、最外脱髄層でmyelin-associated glycol protein(MAG)の選択的脱落とオリゴデンドロサイト細胞体のアポトーシス様変化を特徴とするdistal oligodendroglipathy(DO)病変⁶⁾を認めた。3例とも最外脱髄層であるDO病変ではTMEM119とGLUT5陽性ミクログリアが、特異

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学、2)九州大学大学院医学研究院神経病理学、

3)九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、4)国立病院機構医王病院神経内科、

5)順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学

的かつ豊富に分布していた。一方で CD68 と CD163 陽性マクロファージは最外脱髄層に加えて、病変中心部まで広く分布していた。P2RY12 陽性細胞は最外脱髄層にみられたが、その染色性は TMEM119 や GLUT5 と比較して軽度であった。TMEM119 や GLUT5 陽性細胞は最外脱髄層でも外縁寄りに集積が目立っており、inducible nitric oxide synthase (iNOS)との二重染色ではよく merge することが確認された。一方で arginase-1 は Baló 病巣内では特異的な染色パターンはみられなかった。D0 以外の脱髄層では D0 病変と比較して TMEM119 と GLUT5 陽性細胞の分布は乏しかった。

次に、D0 病変のない Baló 病 1 例では、最外脱髄層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は乏しい一方で、CD68 と CD163 陽性細胞を比較的多く認めた。逆に、最外髄鞘保持層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は比較的多く認められた。CD68 と CD163 陽性細胞は血管周囲好性分布を呈し、他方 TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は血管周囲好性分布を認めなかった。層状病変を呈した NMOSD 例は D0 病変を有さず、TMEM119 陽性細胞は脱髄層では比較的乏しい一方で、保持層では保持層辺縁への特異的かつ顕著な集積がみられた。

考察

最外脱髄層の D0 病変で TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性の活性化ミクログリアが多数かつ特異的に認められ、活性化した常在ミクログリアが iNOS 産生を介して Baló 病急性期における層状脱髄病変形成やオリゴデンドロサイト障害に寄与している可能性が示唆された。また、GLUT5 は TMEM119 に近い発現パターンを呈しており、ミクログリアに栄養源としてのフルクトースを供給する重要なトランスポーターであることから今後治療標的として研究を進める予定である。一方、D0 病変を有さない亜急性期～慢性期の Baló 病症例ではミクログリアは髄鞘保持層に特異的に分布していることから、保持層維持に寄与している可能性、もしくは残存する髄鞘を障害している双方の可能性が推測された。

結論

Baló 病の急性期脱髄層に TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性ミクログリアが集積し、iNOS 産生などを介し病態に寄与している可能性が示唆された。

文献

- 1) Masaki K, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 123;887-900,2012.
- 2) Masaki K, et al. Baló's disease (concentric sclerosis). *Nihon Rinsho* 73;Suppl 7:320-326,2015.
- 3) Bennett ML, et al. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113;E1738-1746,2016.
- 4) Zrzavy T, et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 140;1900-1913,2017.
- 5) Horikoshi Y, et al. Human GLUT5 immunolabeling is useful for evaluating microglial status in neuropathological study using paraffin sections. *Acta Neuropathol* 105;157-162,2003.
- 6) Lucchinetti C, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47;707-717.2000.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし