

（課題名）数理モデルに基づく中枢神経における同心円状脱髄巣形成メカニズムの解明

研究分担者 磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授

共同研究者 杉原 圭1)、眞崎 勝久2)、松下 拓也2)3)、田中 栄蔵2)、居積 晃希2)、  
増田 隆博4)、長山 雅晴5)、三浦 岳1)

## 研究要旨

Baló病における同心円状脱髄病巣の形成メカニズムは解明されていない。本研究では、数理モデリングを用いて同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデルから推測する事を目的とした。まず我々は、Baló病の病態であるオリゴデンドロサイト/髄鞘の傷害、細胞の増殖・遊走とそれに伴う髄鞘の貪食を、脱髄に関与する2種の細胞と髄鞘の密度の3変数の反応拡散方程式によってモデル化した。次に、このモデルを用いて数値計算を行い、あるパラメータセットではBaló病でみられる同心円状の脱髄巣が形成されることを2次元モデルで確認した。さらに、他のパラメータセットではMSのような脱髄があまり広がらないパターン、またはtumefactive MSのような脱髄が止まらずに広がり続けるようなパターンも再現された。今後は各変数と実際の細胞種あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態により即した数理モデルの構築に取り組んでいく。

### A. 研究目的

Baló病は、中枢神経系において同心円状の脱髄病巣を形成する非常に稀な脱髄疾患であり、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の亜型とされる。同心円の最外層が最も新しい脱髄病巣と考えられており、オリゴデンドロサイト障害1)やミクログリア・マクロファージの活性化2)が報告されているが、どのようなメカニズムで同心円状病巣を形成するか、十分に解明されていない。そこで私達は、数理モデリングを用いることでBaló病における同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデル上から推測する事を目的とした。

### B. 研究方法

Baló病の同心円状病巣の形成に影響を与える要素として、オリゴデンドロサイト/髄鞘、マクロファージやミクログリア等が考えられる。そこで、オリゴデンドロサイトと脱髄に関与する2種の細胞の3変数を考えた。枯草菌の多彩なコロニー形状を再現するモデル3)を元に、何らかのトリガーによりオリゴデンドロサイト/髄鞘

障害を引き起こす細胞が出現した場合に、マクロファージやミクログリアの増殖・遊走とそれに伴う髄鞘蛋白の貪食が起こるとし、3変数の反応拡散方程式によってモデル化した。

（倫理面への配慮）

本研究では数理モデルを用いた解析が主であり、患者情報や検体などは使用しておらず、倫理的な問題は無い。

### C. 研究結果

図1のようにモデルを定式化した。脱髄の進んでいない領域で低貪食能の細胞  $v$  が増加、その後脱髄が進むことで高貪食能の細胞  $u$  が出現、続いて脱髄がさらに進み  $u$  が消失するという現象が繰り返されることで、一定のパラメータで同心円状の脱髄巣が形成されることを確認した(図2)。さらに、MSのovoid lesionのような小さな脱髄病変や巨大な病変を呈するtumefactive lesionに対応して、脱髄がほぼ生じない、または脱髄が止まらずに広がり続けるような状況も本モデルから再現された。既存のモデルとは異なり、いずれの場合も脱髄を生じさせ

る細胞は脱髄の最外層（+2 層目）に集中していた。

#### D. 考察

本研究で用いているモデルの元になっている枯草菌コロニー形成の数理モデル<sup>3)</sup>は、バクテリアが広がりながら栄養状態に応じて増殖や不活性化をする様子を表現している。このモデルで再現されるバクテリアコロニー形状の中に、中心から広がる同心円パターンおよび円盤状に拡大するパターンが存在することが知られており、ここからBaló病およびMSのモデルへの応用の着想に至った。

現在のモデルの問題点として、各変数と実際の細胞の間に知見に基づいた具体的な対応が乏しいこと、パターンの再現が完全ではない（特に病変の拡大が一定程度で止まる点）ことが挙げられる。これらを踏まえ、現実の病態により即した数理モデルの構築が期待されるが、Baló病は稀少疾患である上、さまざまな因子の関与が報告されており、その全てをモデルに組み込むことは困難と思われる。再現すべき現象に優先順位をつけ、できるだけ少ない仮定で多くの重要な現象を再現する、本質を押さえたモデルの確立を目指す。

#### E. 結論

2種の細胞と髄鞘を考慮した3変数反応拡散方程式によって同心円状病巣の形成が再現されることが分かった。モデルと現実の対応およびモデル上での病巣の形態の違いの解明は、Baló病の病態機序を理解する上で重要である。現在、各変数と実際の細胞腫あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態により即した数理モデルの構築に取り組み、3種の脱髄病変を1つの数理モデルによって統一的に説明することを目指す。

#### F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) なし

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

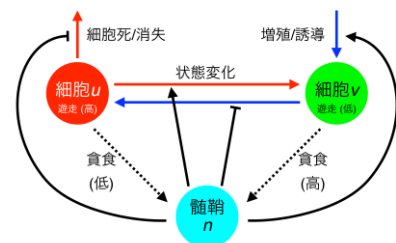
#### 研究者所属

- 1) 九州大学大学院医学研究院系統解剖学
- 2) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- 3) 高知大学医学部脳神経内科学
- 4) 九州大学生体防御医学研究所分子神経免疫学
- 5) 北海道大学電子科学研究所附属社会創造数学研究センター

#### 引用文献

- 1) Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 May;128(Pt 5):979-87.
- 2) Hayashida S, Masaki K, Suzuki SO, et al. Distinct microglial and macrophage distribution patterns in the concentric and lamellar lesions in Baló's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain Pathol*. 2020 Nov;30(6):1144-1157.
- 3) Matsushita M, Wakita J, Itoh H, et al. Interface growth and pattern formation in bacterial colonies. *Physica A*. 1998 Jan;249:517:524.

### モデルの定式化



$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = d_u \Delta u - f(s(u, v, n))u + g(s(u, v, n))v - h(n)u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = d_v \Delta v + f(s(u, v, n))u - g(s(u, v, n))v + a(v, n)v \\ \frac{\partial n}{\partial t} = -k_1 un - k_2 vn \end{cases}$$

井倉弓彦氏の博士論文によるモデルを改変

図1：モデルの概念図

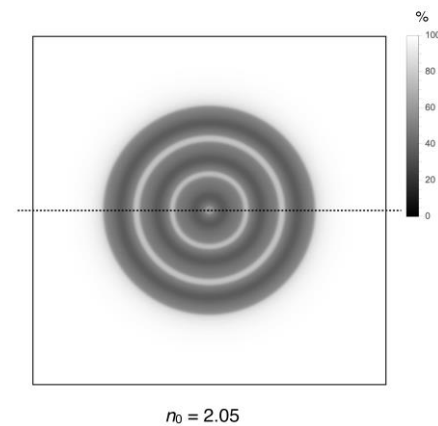


図2：数値計算結果の例