

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（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巢形成メカニズムの解明

研究分担者 磯部紀子1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
共同研究者 岩尾和紀1),2)、杉原圭2)、眞崎勝久1)、本橋樹4)、田中栄蔵1)、
吉良雄一1)、増田隆博3)、長山雅晴5)、三浦岳2)
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系統解剖学
3) 九州大学生体防御医学研究所分子神経免疫学
4) 北海道大学大学院理学院数学専攻
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

研究要旨

Baló病における同心円状脱髄病巢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／髄鞘の障害、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巢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巢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巢と考えられており、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巢を形成するか、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病の同心円状病巢の形成に影響を与える要素として、活性化・非活性化状態の免疫細胞（ミ

クログリアやマクロファージ）、正常・障害オリゴデンドロサイト（髄鞘）、神経保護効果をもつ細胞（アストロサイトなどを想定）の密度、サイトカイン・ATP濃度の7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、7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、2のようにモデルを定式化した。まずは

神経保護効果をもつ細胞を組み込まずに 6 変数の反応拡散方程式で計算を行った。このとき一定のパラメータの下では免疫細胞が中央から周辺に遊走しながら密度の増減を繰り返し、同心円状の脱髄巣を形成しうることを二次元モデルで確認した（図 3 左）。パラメータによっては、同心円状ではなく円盤状に脱髄巣が形成されること、あるいは脱髄がほとんど生じないものが生じることを確認した（図 3 中央、右）。次に神経保護効果をもつ細胞を組み込むことで脱髄巣の拡大が途中で停止することを確認した。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³⁾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

6 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

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.

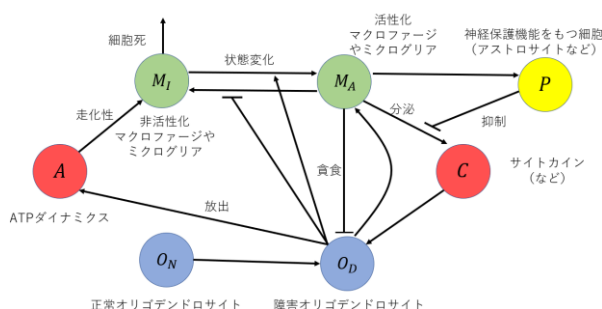


図 1：モデルの概念図

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial M_I}{\partial t} &= d_{M_I} \Delta M_I - \nabla(M_I \nabla \chi(A)) - f(s)M_I + g(s)M_A - k_{13}M_I && \text{非活性化マクロファージやミクログリア} \\
 \frac{\partial M_A}{\partial t} &= d_{M_A} \Delta M_A + f(s)M_I - g(s)M_A + a(M_A, O_D)M_A && \text{活性化マクロファージやミクログリア} \\
 \frac{\partial O_D}{\partial t} &= -k_{21}M_A O_D + k_{22}O_N \frac{C^2}{C_0^2 + C^2} && \text{障害オリゴデンドロサイト} \\
 \frac{\partial O_N}{\partial t} &= -k_{22}O_N \frac{C^2}{C_0^2 + C^2} && \text{正常オリゴデンドロサイト} \\
 \frac{\partial A}{\partial t} &= d_A \Delta A + k_{31}O_D - k_{32}A && \text{ATP} \\
 \frac{\partial C}{\partial t} &= d_C \Delta C + \frac{k_{41}}{k_{43} + P^2} M_A - k_{42}C && \text{サイトカイン} \\
 \frac{\partial P}{\partial t} &= d_P \Delta P + k_{51}M_A - k_{52}P && \text{神経保護的機能をもつ細胞 (アストロサイトなど)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \chi(A) &= \frac{A}{k_2 + A}, \quad f(s) = k_5 s, \quad g(s) = \frac{k_6}{1 + k_7 s}, \\
 s(M_I, M_A, O_D) &= \frac{O_D}{1 + k_8 M_I + k_9 M_A}, \\
 a(M_A, O_D) &= k_{10}(k_{11} - M_A)(M_A - k_{12})O_D
 \end{aligned}$$

図 2：モデルの数式

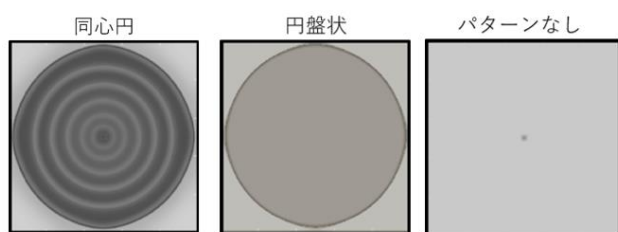


図 3：数値計算結果の例