

＜シンポジウム (3)－13－2＞脱髄性疾患の病態に基づいた新規治療戦略

アストロサイトパッチーと脳細胞間情報伝達機構の修復戦略

眞崎 勝久

(臨床神経 2012;52:1354-1356)

Key words : アストロサイトパッチー, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, Baló病, コネキシン

はじめに

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 患者血清中に抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体が発見されてから, 脱髄性疾患におけるアストロサイトパッチーという考え方が広く注目されるようになった。病理学的研究や in vitro 研究, 動物モデル研究などから, NMO では抗 AQP4 抗体や活性化補体を介した血管周囲性のアストロサイト障害が一次的な病態と考えられるようになった¹⁾²⁾。一方, 最近われわれは Baló 病における広汎な AQP4 脱落をみいだし³⁾, 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) や NMO の一部でも抗体や補体の沈着がない AQP4 脱落を発見し⁴⁾, 抗体非依存性アストロサイトパッチーの存在を提唱した⁵⁾。しかし, アストロサイトパッチーと脱髄をつなぐ機序についてはまだ明らかでない。今回, アストロサイトとオリゴデンドロサイト/ミエリン間において細胞間情報伝達に重要な役割を果たすコネキシン (Cx) 蛋白質に注目した。中枢神経系では, アストロサイトに Cx30/Cx43, オリゴデンドロサイトに Cx32/Cx47 が主に発現して gap junction を形成する。Cx43/Cx30 ノックアウトマウスでは, 二次的にオリゴデンドロサイトの脱落や脱髄が生じることが報告されているが⁶⁾, ヒト脱髄性疾患ではこれまでまったく報告されていなかった。

日本人 MS6 例 (1 例は Marburg 型 MS), NMO11 例 (1 例は抗 AQP4 抗体陽性例, 1 例は視神経炎をともなわない NMO 関連疾患), フィリピン人 Baló 病 4 例の剖検例における各種 Cx の発現パターンを病理学的に解析した。

急性期病巣における Cx 発現パターン

Baló 病では, 全例で Cx43 は AQP4 と同様に広汎な脱落をみとめ, GFAP 陽性 gemistocyte は残存していた。さらに, ミエリン側の Cx32 や Cx47 も非脱髄層をふくめ広汎に発現低下がみとめられた。辺縁の早期病巣では MAG 脱落が先行する脱髄 (pattern III, distal oligodendroglialopathy) をみとめたが, 同部位では AQP4 や Cx43 もすでに脱落していた。また, Marburg 型をふくむ MS3 例の急性期病巣でも AQP4 や Cx43 の発現は低下する一方, GFAP 陽性アストロサイトは残存していた。AQP4 は病巣内で斑状に脱落しており, 一部の

反応性アストロサイトでは発現が亢進していたが, Cx43 はよりびまん性に発現低下がみとめられた。Marburg 型 MS の病巣内には Creutzfeldt astrocyte を多数みとめ, AQP4 の発現は細胞膜上で亢進しており, Cx43 の発現はみとめないことをみいだした。NMO6 例では, 血管周囲性に AQP4 や Cx43 が脱落するアストロサイトパッチーをみとめ, GFAP 陽性アストロサイトは高度に変性していた。うち NMO4 例では, アストロサイトパッチーをみとめる血管周囲性に免疫グロブリンや補体沈着がみとめられた。一方, 実質内に形成された急性期病巣では, ミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein : MAG) 脱落が先行する pattern III 脱髄がみとめられ, ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG), ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein : MBP) や Cx47, Cx32 は比較的保持されていた。この pattern III 脱髄は, 抗 AQP4 抗体陽性の NMO 剖検例の大脳病巣でもみとめられた。NMO の病巣内では, Nogo-A 陽性オリゴデンドロサイトは顕著に脱落がみとめられ, 残存するオリゴデンドロサイトは核の偏在化や凝集が生じており, アポトーシス様変化と考えられた。また, NMO の延髄や脊髄の急性期病巣では, 灰白質に発現が局限する Cx30 の発現が病側のオリブ核や脊髄前角で低下していることをみいだした。

病理学的にみる脱髄性疾患の共通点と相違点

今回の研究から, 血管周囲性に免疫グロブリンや補体沈着をともないかつ AQP4 や Cx43 が顕著に脱落し, GFAP 陽性アストロサイトが高度に変性をみとめる病巣は, NMO の一部 (4/11 例) に特異的な所見と考えられた。単一血管周囲性のアストロサイト障害病巣では, MAG や Cx47, Cx32 をふくむ多くのミエリン蛋白の染色性は保持されており, 血管周囲性にアストロサイト障害が脱髄に先行して生じている可能性が示唆された。一方, 典型的な血管周囲性アストロサイトパッチーをみとめる剖検例でも, 実質内に形成された病巣では MAG 脱落が著明でかつ MBP や MOG の染色性が比較的保たれ, オリゴデンドロサイトがアポトーシス様変化をともなって顕著に脱落する, いわゆる pattern III 脱髄がみとめられた。Lucchinetti らは, pattern III 脱髄は急性 MS や Baló

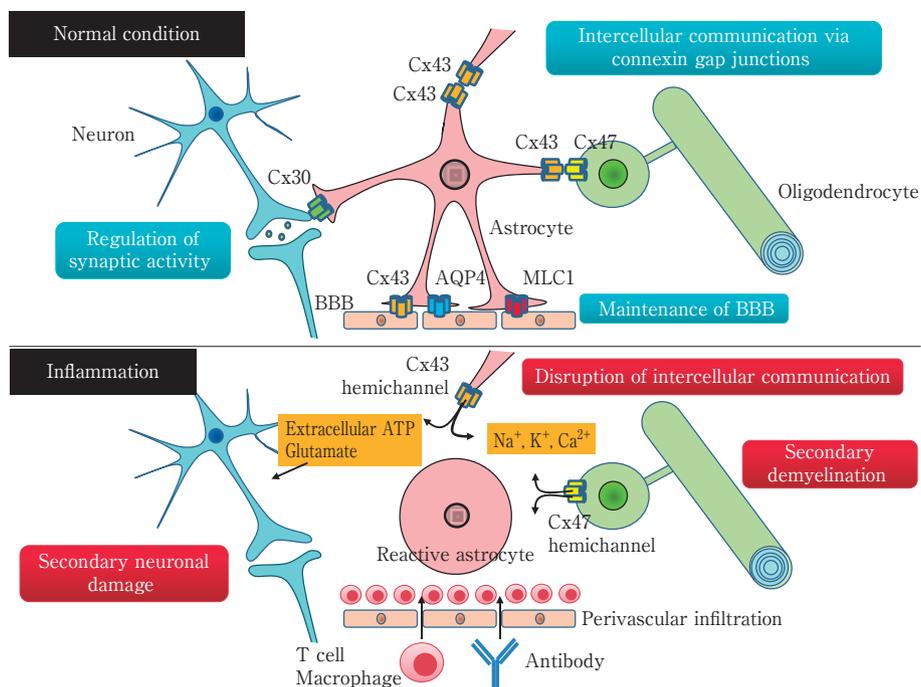


Fig. 1 A schema of astrocytic change in demyelinating diseases. Upper side show intercellular communication via Cx gap junctions among neuron and glial cells in normal condition. Lower side show disruption of gap junctions and secondary neuronal and oligodendroglial damages via Cx hemichannels in inflammatory condition.

様病巣をともなう脱髄に特徴的な所見と報告しているが⁷⁾, 今回 NMO でも類似した所見がみられたことは, 脱髄にいたるプロセスに共通のメカニズムが存在する可能性が示唆される。

広汎な脱髄病巣と Cx の関与

私たちは最近, Baló 病巣における広汎な Cx の脱落を報告し, 巨大な脱髄病巣の形成に Cx 障害が関与する可能性を示唆してきた⁸⁾. 今回, Marburg 型 MS と考えられた剖検例の病理学的検索をおこなう機会をえた. 単核球主体の perivascular cuff とミエリン貪食マクロファージを豊富にみとめる広汎な急性期脱髄病巣では, 複数の病巣で Cx43 の脱落や, 血管周囲のアストロサイト足突起に特異的に発現する megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts 1 (MLC1) の発現も低下しており, 早期からアストロサイト機能障害が生じている可能性が考えられた。

Cx を標的とした脱髄性疾患の新規治療

炎症や虚血により Cx gap junction が破綻すると, hemichannel となった Cx から ATP やグルタミン酸, Ca²⁺ イオンなどが細胞外に流出して向炎症性, 細胞障害性に作用するといわれている. 急性期脱髄においても, Cx43 が先行して脱落すると, そのパートナーである Cx47 が hemichannel と

なる可能性が推測される (Fig.1). 最近, Cx hemichannel を標的とした疑似ペプチドによる治療が脳虚血の動物モデルで報告された⁹⁾.

おわりに

脱髄性疾患では, 急性期から AQP4 と Cx43 脱落を特徴とするアストロサイトパチーや, MAG 脱落を特徴とする脱髄が共通に生じており, Cx を介するアストロサイト-オリゴグロサイト間情報伝達の広汎な障害が病態に関与している可能性が示唆された. 今後は, 脱髄性疾患の病態における Cx の機能的役割を解析するとともに, Cx hemichannel を標的とした新規治療法の開発が期待される。

謝辞: 今回の研究に関し, 御指導いただきました当科吉良潤一教授をはじめ, 松下拓也先生, 松岡健先生, 当院神経病理学岩城徹教授, 鈴木論准教授に深謝いたします. また, 本研究は順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学田平武教授, 天理よろづ相談所病院神経内科末長敏彦先生, 浜松医科大学神経内科鈴木万幾子先生との共同研究であり, ここに深く感謝いたします。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple

- sclerosis. *Brain* 2007;130:1224-1234.
- 2) Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin *in vivo*. *Ann Neurol* 2009;66:630-643.
 - 3) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120:651-660.
 - 4) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, et al. Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2011;21:515-532.
 - 5) Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis optica and optico-spinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *J Neurol Sci* 2011;311:69-77.
 - 6) Lutz SE, Zhao Y, Gulinello M, et al. Deletion of astrocyte connexins 43 and 30 leads to a dysmyelinating phenotype and hippocampal CA1 vacuolation. *J Neurosci* 2009;29:7743-7752.
 - 7) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
 - 8) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, 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* 2012;123:887-900.
 - 9) Davidson JO, Green CR, Nicholson LF, et al. Connexin hemichannel blockade improves outcomes in a model of fetal ischemia. *Ann Neurol* 2012;71:121-132.

Abstract

Connexin astrocytopathy and novel therapeutic strategy targeting connexin hemichannels in demyelinating disease

Katsuhisa Masaki, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Recently, we reported aquaporin-4 (AQP4) loss without perivascular deposition of complements or immunoglobulins in autopsied cases with multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) and Baló's disease (BD). To investigate the relationship between astrocytopathy and demyelination, we examined the expression of connexins (Cx), which form gap junction channels between astrocytes and oligodendrocytes. We pathologically evaluated the expressions of astrocytic Cx43/Cx30 and oligodendroglial Cx47/Cx32 relative to those of other astrocytic and oligodendrocyte/myelin markers among the autopsied cases. In all BD cases, Cx43, Cx32 and Cx47 were extensively diminished. In the leading edge of Baló's lesions, Cx43 and AQP4 loss preceded Cx47 loss. Two cases with MS and six with NMO showed preferential Cx43 and AQP4 loss far beyond the demyelinated areas, while vasculocentric deposition of immunoglobulins or complements was observed in four of the six NMO cases. The other cases showed AQP4 and Cx43 preservation. Some NMO cases showed preferential myelin-associated glycoprotein (MAG) loss in AQP4- and Cx43-diminished active lesions. Our findings indicate that disruption of Cx gap junction and preferential MAG loss could occur in MS, BD and NMO, and could be a common denominator. Inhibition of Cx hemichannels is a possible therapeutic target for demyelinating disorders.

(*Clin Neurol* 2012;52:1354-1356)

Key words: astrocytopathy, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, Baló's disease, connexin