

<シンポジウム 03—2>脱髄性疾患におけるグリア間およびグリア・ニューロン間相互作用の破綻

MS/NMO のモデルからみた脱髄性疾患における免疫細胞・ グリア・ニューロン間相互作用の異常

中辻 裕司

(臨床神経 2011;51:894-897)

Key words : 脱髄, 多発性硬化症, NMO, グリア, セマフォリン

はじめに

かつて神経細胞の支持組織とみなされていたグリア細胞に様々な働きがみいだされるにともないグリア—ニューロン相互作用が明らかとなり、遅れて末梢由来免疫細胞と神経系細胞との相互作用も知られるようになりました。神経細胞間の機能的接触面を指すシナプスですが、免疫細胞間では免疫シナプスと呼ばれています。免疫細胞が CNS 内へ侵入し免疫細胞—神経細胞間での機能的相互作用をおよぼしあうことが明らかとなりました。たとえば CD28, B7 を介した T 細胞—神経細胞間相互作用により制御性 T 細胞が誘導されます¹⁾。免疫シナプスの基本的構成分子として T 細胞上の TCR, CD40L, CD28, 抗原提示細胞 (APC) 上の MHC, CD40, B7 があり、後出のセマフォリン Sema4D, Sema4A は副刺激分子としての働きも有しています。興味深いことにこれらの分子の多くが CNS 細胞でも発現しています。免疫細胞と神経系細胞のこれらの分子を介したクロストークに恒常性の破綻が生じ neuroinflammation, 延いては脱髄が誘起されるのかも知れません。

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は多発性硬化症 (MS) のモデル動物として汎用され、多くの知見がえられてきました。一般にマウス, ラットを MOG や PLP などのミエリン抗原と結核死菌をふくむアジュバント (CFA) で免疫することにより脱髄病巣を作成できます。これは抗原による獲得免疫系と菌体による自然免疫系の両系を同時に活性化し、末梢免疫細胞の CNS 内への浸潤と炎症を誘起する系とみることができます。また EAE を誘導した動物の T 細胞を未感作動物に移入することによっても脱髄を誘起でき、adoptive transfer EAE と呼ばれています。

脱髄とセマフォリン

セマフォリンは神経軸索ガイダンス分子として知られた分子群ですが、免疫反応の様々な局面で制御作用を有しています²⁾。たとえば T 細胞に発現する Sema4D は B 細胞活性化

に、APC に発現する Sema4A は T 細胞活性化や Th1/17 分化に重要です。

MS の病巣では主にアストロサイトに Sema3A/3F の発現が亢進します³⁾。Sema3A はオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) の repellent であり、Sema3F は attractant であることを考えると、再髄鞘化に何らかの働きをしていることが推測されます。Sema4D は脊髄障害でオリゴデンドロサイトに高発現し、神経軸索の進展抑制的に働きます⁴⁾。ガイダンス因子としての観点からみると、異常な発現が再生機転に影響しているようです。

セマフォリンにはもうひとつ免疫制御因子としての役割があります。EAE 病巣において Sema4D は浸潤 T 細胞に高発現し、そのレセプターである Plexin-B1 はミクログリアで高発現します。ミクログリアには Sema4D のレセプターとして CD72 と Plexin-B1 の両方が発現していますが、EAE 増悪に関与するであろう iNOS 産生についてみると CNS では CD72 ではなく、Sema4D—Plexin-B1 経路が関与しています。Plexin-B1 欠失マウスに EAE を誘導すると軽症化しますが、T 細胞の活性化はコントロールと差がなく、プライミングは正常です。エフェクター T 細胞を Plexin-B1 欠失マウスに移入しても EAE が軽症化することから、レシピエントの Plexin-B1 が病態に関与しています。Sema4D 中和抗体により Sema4D—Plexin-B1 経路をブロックすると EAE は抑制されます。つまり Sema4D は MS の病態形成に重要な分子であり、かつ治療標的であると考えられます⁵⁾。また、遊離 Sema4D は GalC 陽性未熟オリゴデンドロサイトの細胞死を誘導します⁶⁾。以上、末梢では T 細胞—樹状細胞相互作用に関与し、CNS に侵入した T 細胞の Sema4D はミクログリアに発現する Plexin-B1 を介して NO 産生に寄与し、同時に遊離 Sema4D は直接未熟オリゴデンドロサイトを障害し脱髄と髄鞘再生阻害的に働くと考えられます (Fig. 1)。

Sema4A は EAE 病巣で、浸潤マクロファージに高発現しています。EAE マウスに Sema4A 中和抗体を投与すると軽症化し、Sema4A も MS の病態に重要な分子であり、治療標的であることが示唆されます⁷⁾。

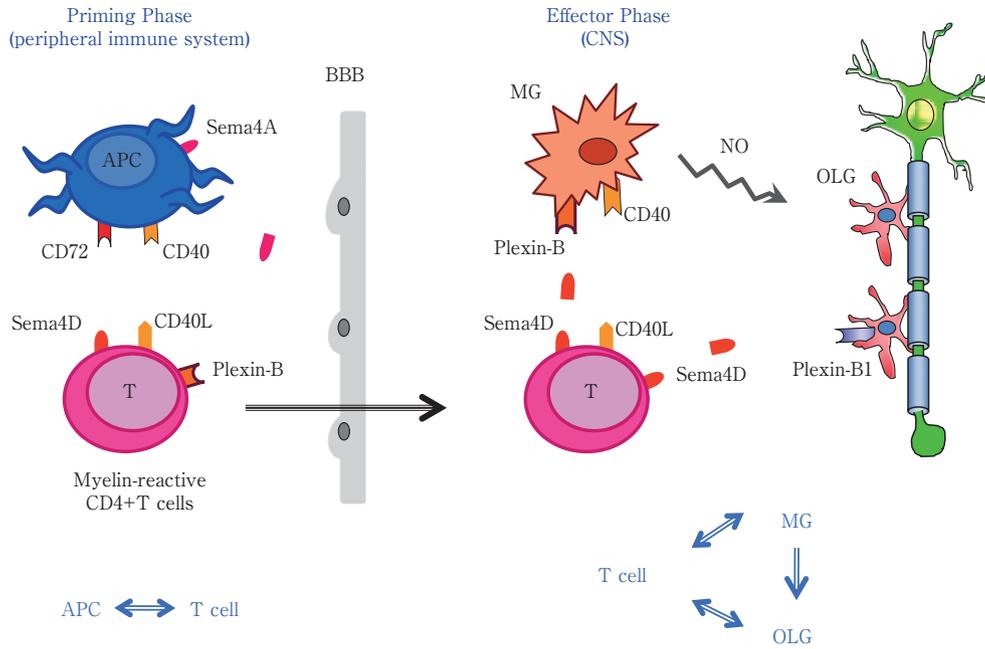


Fig. 1 EAEにおける Sema4D/4A の働き.

末梢では Sema4D, 4A はそれぞれ T 細胞, APC に発現し T 細胞—APC 相互作用を通じお互いを活性化させる。CNS に侵入した T 細胞に高発現する Sema4D はミクログリアの活性化により産生される NO を介して脱髄を惹起する。また遊離 Sema4D は直接未熟なオリゴデンドロサイトを障害することも考えられる。

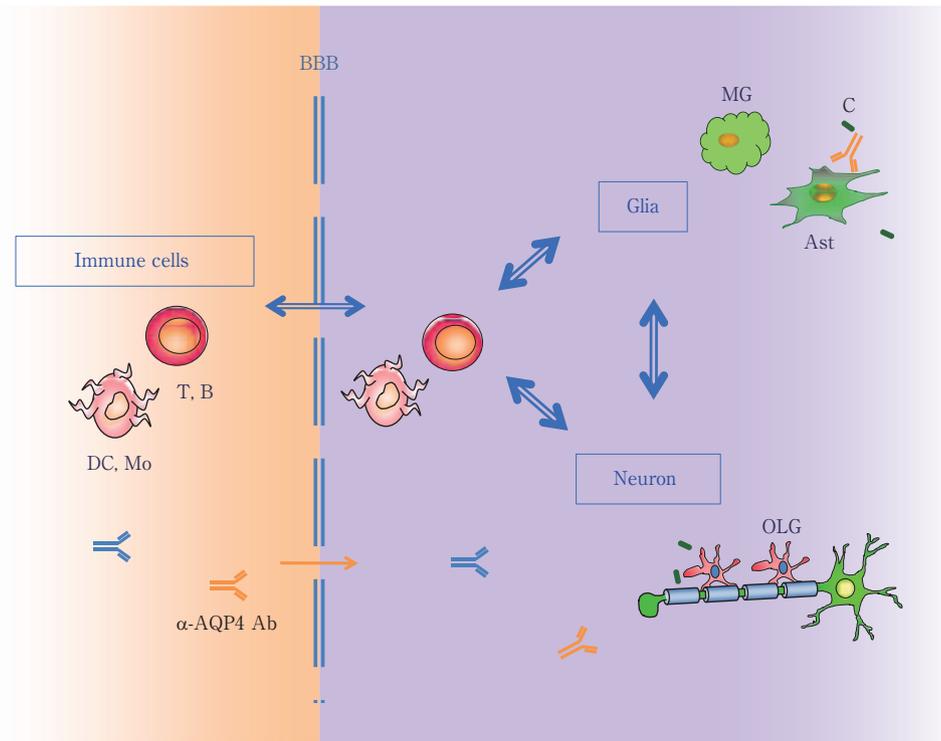


Fig. 2 末梢免疫系で T 細胞—B 細胞/樹状細胞免疫シナプスを介して活性化され、CNS 内に侵入した免疫細胞はグリア細胞、神経細胞とのシナプス形成あるいは液性因子を介した相互作用をおよぼし、恒常性の破綻とともに neuroinflammation を惹起し脱髄にいたる。NMO に関しては病原性を有する抗 AQP4 抗体が何らかの原因で BBB を通過し、補体 (C) 依存性にアストロサイト障害をきたすことが一次的にあると考えられる。

NMO と抗 AQP4 抗体の病原性について

抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体が発見され、その疾患特異性の高さから今日では診断マーカーとして必須の検査となりました⁸⁾。NMO 患者血清を培養アストロサイトに作用させると補体依存性に細胞障害をきたすことから抗 AQP4 抗体の病原性が *in vitro* で示されました⁹⁾。再発時に免疫吸着療法を施行した吸着カラムから IgG を精製し、EAE ラットに投与すると症状が増悪することから、抗 AQP4 抗体の生体内における病原性も示されました。さらにラット脊髄病変部ではアストロサイトの脱落がみとめられ、これはヒト NMO 剖検脊髄でみとめられている病理像と酷似しており、NMO のモデル動物であると考えられます¹⁰⁾。ただし、この系では EAE に抗体を移入しているため、抗原特異的 T 細胞存在下での評価となります。そこでミエリン抗原を使わず CFA のみで免疫し血液脳関門をリークさせて、NMO-IgG を投与しても、アストロサイトと AQP4 の脱落が惹起されます。このモデルでは病変部への T 細胞浸潤がほとんどない状況で顆粒球の著明な浸潤がみとめられます。NMO の病態解析を通じてアストロサイトの障害が急速に脚光を浴びたのですが、MS 病変でもアストロサイトの障害がみとめられることも注目されはじめました。

おわりに

末梢免疫系で T 細胞—B 細胞/樹状細胞イムノシナプスを介して活性化され、CNS 内に侵入した免疫細胞はミクログリア、アストロサイトや神経細胞とのシナプス形成あるいはサイトカインを介した相互作用をおよぼしあい、本来ホメオスタシス維持に向かうべきところですが、セマフォリンの観点から眺めると、未知の原因でセマフォリンや Plexin が高発現し、制御機構が破綻し、炎症機転の増幅から脱髄をはじめとしたいわゆる neuroinflammation という病態を招来するのではないかと考えられます。NMO に関しては病原性を有する抗 AQP4 抗体が何らかの原因で血液脳関門を通過し、補体依存性にアストロサイト障害をきたすことが前景にあると考えられます (Fig. 2)。

文 献

- 1) Liu Y, Teige I, Birnir B, et al. Neuron-mediated generation of regulatory T cells from encephalitogenic T cells suppresses EAE. *Nat Med* 2006;12:518-525.
- 2) Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis. *FEBS Lett* in press.
- 3) Williams A, Piaton G, Aigrot MS, et al. Semaphorin 3A and 3F: key players in myelin repair in multiple sclerosis? *Brain* 2007;130:2554-2565.
- 4) Moreau-Fauvarque C, Kumanogoh A, Camand E, et al. The transmembrane semaphorin Sema4D/CD100, an inhibitor of axonal growth, is expressed on oligodendrocytes and upregulated after CNS lesion. *J Neurosci* 2003;23:9229-9239.
- 5) Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Roles of Sema4D-plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2010;184:1499-1506.
- 6) Giraudon P, Vincent P, Vuillat C, et al. Semaphorin CD100 from activated T lymphocytes induces process extension collapse in oligodendrocytes and death of immature neural cells. *J Immunol* 2004;172:1246-1255.
- 7) Kumanogoh A, Marukawa S, Suzuki K, et al. Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2. *Nature* 2002;419:629-633.
- 8) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 9) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:623-627.
- 10) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:205-210.

Abstract**Aberrant cross talk between immune cells and neural cells in demyelinating disorders**

Yuji Nakatsuji, M.D.

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

The immune and nervous systems have similar functional characteristics. Both have an intricate network of synaptic connections and an exquisite communication system that enable to maintain homeostasis. Although semaphorins were originally identified as guidance cues in neural development, several semaphorins such as Sema4A and 4D are involved in various phases of the immune response by regulating immune cell-cell contacts, immune cell migration and immune cell-neural cell interaction. Inappropriate expression of Sema4A, 4D, and their receptors Plexin-Bs by undetermined mechanisms causes neuroinflammation that leads to demyelination. The pathogenic role of the anti-AQP4 antibody in NMO has been speculated based on studies *in vitro*. The fact that passive transferred IgG collected from NMO patients who underwent therapeutic plasmapheresis exacerbated EAE indicates the pathogenicity *in vivo*. When the antibody once penetrates the blood-brain barrier probably under an inflammatory condition primarily causes complement-dependent astrocyte damage.

(Clin Neurol 2011;51:894-897)

Key words: demyelination, multiple sclerosis, NMO, glia, semaphorin
