

<シンポジウム (3)―13―1>脱髄性疾患の病態に基づいた新規治療戦略

オリゴデンドロサイトパッチーと新たな髄鞘再生戦略

中原 仁

(臨床神経 2012;52:1351-1353)

Key words : 多発性硬化症, オリゴデンドロサイトパッチー, 髄鞘再生, TIP30, FcRγ

多発性硬化症 (MS) は患者数 250 万人を擁する中枢神経系脱髄疾患である。昨今, MS の患者数は全世界的に増加傾向にあり, 他方で既存の治療では回復不十分な症例も多く存し, 新規の治療法開発が求められている。典型的な MS 症例は, 再発寛解型 (RRMS) に始まり, しばいに二次性慢性進行型 (SPMS) に移行してゆく。RRMS の特徴は寛解期における神経学的症状の回復にあり, すなわち脱髄後の髄鞘再生が生じたことが示唆される。他方, より慢性化した SPMS の特徴はその回復が乏しいことにあり, 髄鞘の自然再生力が低下したことが推察される。

Goldschmidt らによる病理学的解析¹⁾によれば, 脳生検によってえられた早期 MS 患者の病理像においては, 約 50% の病巣ではほぼ完全な, また約 30% では一定程度の髄鞘再生がみとめられる。したがってまったく髄鞘再生がみとめられないのは約 20% に過ぎない。これら数値は診断を目的とした発症後早期の脳生検からえられた知見であるから, 臨床経過の中では後に髄鞘再生を示すであろう病変が髄鞘再生不良巣にふくまれている可能性がある (したがって実際に髄鞘再生が生じないのは約 20% よりもいっそう少ないと想定される)。他方, 死後剖検による慢性期 MS 患者の病理像では, ほぼ完全な髄鞘再生がみとめられるのは全体の約 15% に過ぎず, 一定程

度の髄鞘再生がみとめられるのは約 45%, すなわち約 40% の病巣では髄鞘再生がまったくみとめられない。これら事実は MS の慢性化と共に髄鞘再生がしばいに不十分となることを示唆しており, 翻って慢性期 (SPMS) において神経学的改善が乏しい背景には, 髄鞘再生不良が関与しているものと推定される。

一方, そのような慢性期 MS 患者における髄鞘再生不良巣においても, 髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトの前駆細胞 (オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC)) は数的充分に残存していることが 1998 年以降つぎつぎと報告された^{2)~6)}。すなわち, 慢性期における髄鞘再生不良の背景には, OPC から髄鞘形成能を有するオリゴデンドロサイトへの分化の途中段階に障害があると考えられるようになった。OPC からオリゴデンドロサイトへの分化を阻害する因子として, これまで脱髄軸索が発現する PSA-NCAM, アストロサイトが発現する Jagged-1・LINGO-1・ヒアルロン酸, あるいは脱髄後に取り残された髄鞘の遺残 (debris) が提示されてきたが, 髄鞘再生不良の病理を十分に説明するには足りなかった (筆者総説⁷⁾を参照)。

筆者らは慢性脱髄巣に残存する OPC 特異的に, TIP30 分子が発現していることを報告した⁸⁾。OPC がオリゴデンドロ

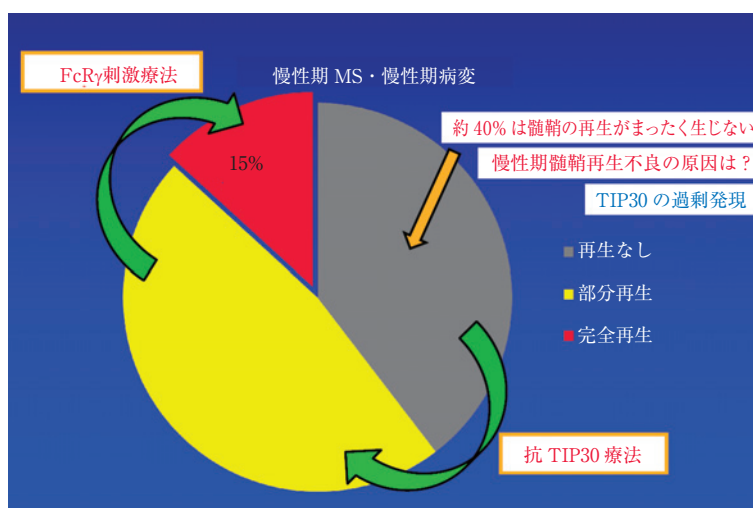


Fig. 1 慢性期 MS の髄鞘再生戦略.

サイトへ分化成熟する過程では、髄鞘蛋白質の発現などが必須となることから、各種転写因子が核内に侵入し、セントラルドグマに基づく蛋白発現の調節が生じるのは当然のことであるが、この過程で生じる転写因子の核内移行を妨げるのが TIP30 である。事実、TIP30 を強制発現させた細胞では、オリゴデンドロサイトへの分化が阻害されることを筆者らは確認した。また慢性期 MS 患者でも、髄鞘再生が部分的にせよ生じている病巣では TIP30 の発現はそうでない部分よりも少ないことを確認した。これらのことは、慢性期の MS 患者においては、まず残存している OPC における分化の障壁たる TIP30 を取り除く必要があることを示唆している。TIP30 をターゲットとする新規治療法の開発が待たれる。

他方、MS の髄鞘再生は急性期こそ生じやすいことが病理学的に指摘されており、事実、急性期の特徴ともいえる炎症が髄鞘再生を促進することが動物実験で示唆されている⁹⁾。炎症のどのような成分が髄鞘再生を促進するか不明確な点が多いが、筆者らは免疫系分子のひとつである FcR γ を刺激することによって、OPC からオリゴデンドロサイトへの分化が促進されることを報告している¹⁰⁾。

TIP30 を標的として、OPC の分化の障壁を取り除く抗 TIP30 療法と、OPC からオリゴデンドロサイトへの分化を促進する FcR γ 刺激療法の双方が相乗的にもちいられれば、慢性期 MS 患者の髄鞘再生が促進されると期待され、今後の臨床応用が期待される (Fig. 1)。

※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) Goldschmidt T, Antel J, König FB, et al. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology* 2009;72:1914-1921.

2) Wolswijk G. Chronic stage multiple sclerosis lesions contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 1998;18:601-609.

3) Scolding N, Franklin R, Stevens S, et al. Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in the lesions of multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:2221-2228.

4) Chang A, Nishiyama A, Peterson J, et al. NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *J Neurosci* 2000;20:6404-6412.

5) Nakahara J, Aiso S. Fc receptor-positive cells in remyelinating multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:582-591.

6) Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:1749-1758.

7) Nakahara J, Aiso S, Suzuki N. Factors that retard remyelination in multiple sclerosis with a focus on TIP30: a novel therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:1375-1386.

8) Nakahara J, Kanekura K, Nawa M, et al. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2009;119:169-181.

9) Setzu A, Lathia JD, Zhao C, et al. Inflammation stimulates myelination by transplanted oligodendrocyte precursor cells. *Glia* 2006;54:297-303.

10) Nakahara J, Tan-Takeuchi K, Seiwa C, et al. Signaling via immunoglobulin Fc receptors induces oligodendrocyte precursor cell differentiation. *Dev Cell* 2003;4:841-852.

Abstract**Novel remyelination strategy for multiple sclerosis in the era of oligodendrocytopathy**

Jin Nakahara, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Spontaneous remyelination occurs in many early multiple sclerosis (MS) patients, however its capacity decreases as the disease becomes chronic. Even in those chronic MS patients, an enough number of oligodendrocyte precursor cells (OPCs) are preserved within the demyelinated lesions, suggesting that the differentiation arrest of oligodendroglial cells underlies the remyelination failure in chronic MS. We have previously reported that TIP30, a factor inhibiting nucleocytoplasmic transport within the cell, is responsible for the differentiation arrest in MS lesions. Overexpression of TIP30 in the preserved OPCs in MS lesions results in the failure of nuclear translocation of transcription factors necessary for oligodendroglial differentiation. Therefore, anti-TIP30 therapy to regain the nuclear access within the OPCs is necessary for sufficient remyelination in chronic MS patients. Moreover, inflammatory conditions surrounding OPCs may be involved in the efficient remyelination in early MS lesions, alternative stimulatory factor may therefore be mandatory to induce OPC differentiation into oligodendrocytes within the chronic lesion. We have previously reported that targeting FcR γ protein on OPCs may stimulate their differentiation and consequently remyelination in the chronic lesions. A timely collaboration of these two approaches may be required for successful remyelination and neurological recovery in chronic MS patients.

(Clin Neurol 2012;52:1351-1353)

Key words: multiple sclerosis, oligodendrocytopathy, remyelination, TIP30, FcR γ
