

多発性硬化症と神経障害

水野 哲也¹⁾

要旨：多発性硬化症（MS）における高次機能障害の原因となる大脳皮質病変には、ミクログリアによる慢性神経炎症の関与が示唆される。脳内の免疫細胞であるミクログリアは、エフェクター細胞として IFN- γ 、IL-1 β などの炎症性サイトカイン、活性酸素、グルタミン酸などの分子を産生し、MS における神経細胞障害を誘導する。一方、障害神経細胞は、フラクタルカイン、FGF-2 などの分子を産生し、ミクログリアの活性化を制御し、抗炎症作用および抗酸化作用によりミクログリアの神経保護作用を増強する。これらの分子は、ミクログリアによる慢性神経炎症を抑制し、神経保護的に作用することから MS における高次機能障害に対する改善効果が期待される。

（臨床神経 2014;54:1066-1068）

Key words：ミクログリア、慢性神経炎症、フラクタルカイン、FGF-2

多発性硬化症（MS）における高次機能障害の病態において、大脳皮質病変の一因として慢性神経炎症の関与が示唆される。脳内の免疫細胞であるミクログリアは、末梢から脳内に浸潤する炎症性リンパ球に対し抗原提示細胞として機能するだけでなく、エフェクター細胞として炎症性サイトカイン、グルタミン酸、活性酸素（ROS）産生により慢性神経炎症を誘導し、神経細胞障害の形成に関与している。

炎症性サイトカインである Interferon- γ （IFN- γ ）は、主に Th1 細胞から産生されるが、Interleukin-12（IL-12）、IL-18 刺激によりミクログリアからも産生される¹⁾。IFN- γ は、神経細胞上に発現する IFN- γ 受容体-AMPA 受容体複合体を介して、神経細胞の機能障害を反映する neuritic beading の形成を誘導する²⁾。さらに、IFN- γ はグルタミン酸による神経毒性を増強する（Fig. 1）。

Interleukin-1 β （IL-1 β ）は、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）において、大脳白質病変のみならず、大脳皮質病変にも発現している³⁾。IL-1 β は、NLRP3 inflammasome の活性化を介してミクログリアから産生され、神経細胞障害を誘導する⁴⁾。NLRP3 inflammasome の活性化には、内因性リガンドによるトル様受容体の活性化、尿酸結晶、アミロイド β 性蛋白など外因性の分子による活性化が必要とされるが、MS および EAE におけるその詳細は不明である。しかしながら、EAE において NLRP3 inflammasome が、Th1 細胞を中枢神経系に誘導することが示されている⁵⁾。

ROS も神経細胞障害因子として知られている。われわれは、GM-CSF を産生する Th17 細胞が、ミクログリアに NADPH オキシダーゼを介して ROS 産生を誘導し、神経障害をひきおこすことを明らかにした。

この作用は、ROS scavenger である N-acetylcystein によって抑制された。

グルタミン酸は、グルタミンアーゼ活性亢進、ギャップ結合を介した放出促進により活性化ミクログリアから大量に産生される。ミトコンドリア機能および神経軸索輸送蛋白の機能を障害することにより neuritic beading および神経細胞死を誘導する。グルタミンアーゼ阻害剤、ギャップ結合阻害剤は、活性化ミクログリアによる神経障害作用を抑制し、EAE における改善効果もみとめられた。

一方で、ミクログリアは貪食による死細胞の除去、抗炎症性サイトカイン、抗酸化酵素および神経栄養因子などの産生により神経保護的な機能も有している。また、障害神経細胞は、help me signal, eat me signal としてフラクタルカイン、Fibroblast growth factor-2（FGF-2）、IL-34 などの分子を産生することにより、能動的にミクログリアの機能を制御している。

フラクタルカインは、神経細胞が産生する膜結合型 CX3C ケモカインで、細胞接着因子として作用するが、ADAM10、17 により切断され分泌型となり細胞遊走活性も示す。神経細胞の障害によりフラクタルカインの産生が増強し、CX3CR1 受容体を発現するミクログリアに作用し、Milk Fat Globular Protein EGF-8（MFG-E8）を誘導する。MFG-E8 は、ミクログリアによる死細胞の貪食を促進し、JNK 経路、Nrf-2 経路を介してヘム酸化酵素 HO-1 を産生し、抗酸化作用を発揮する⁶⁾。さらに、活性化ミクログリアによる炎症性サイトカイン産生を抑制する抗炎症性作用も示す。

FGF-2 は、細胞増殖、細胞分化、血管新生、腫瘍細胞の浸潤、骨新生など多彩な作用を持つサイトカインで、中枢神経系では、神経細胞、アストロサイトから産生される。グルタミン酸およびアミロイド β 蛋白により神経細胞が障害されると、FGF-2 産生量は増強する。FGF-2 は、FGF-2 受容体を持つミクログリアに作用し、ERK 経路、Wnt 経路を介した遊走能の亢進、死細胞の除去によりミクログリアの神経保護作用

¹⁾ 名古屋大学環境医学研究所神経免疫学講座〔〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町〕
（受付日：2014年5月22日）

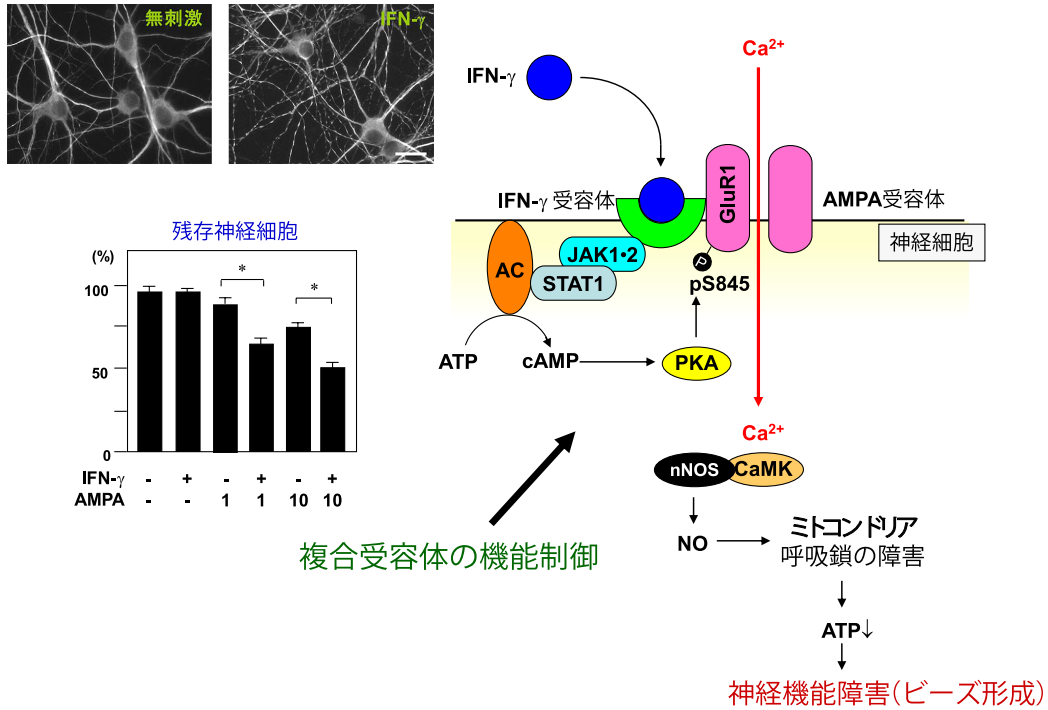
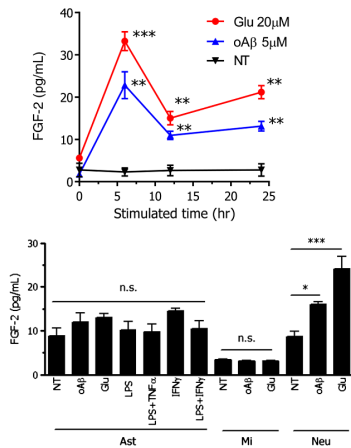


Fig. 1 IFN- γ の神経細胞障害作用.

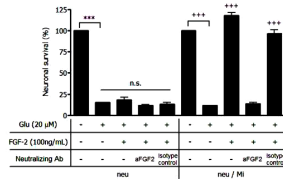
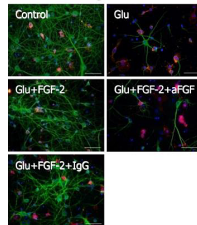
IFN- γ は、IFN- γ 受容体-AMPA 受容体複合体を介して、neuritic beading を誘導する。IFN- γ はグルタミン酸 (AMPA) による神経毒性を増強する。

Fibroblast growth factor-2 (FGF-2)

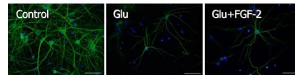
障害神経細胞は、FGF-2を産生する



Neuron-microglia cocultures



Neuronal cultures



FGF-2は、ミクログリアの死細胞除去を促進する

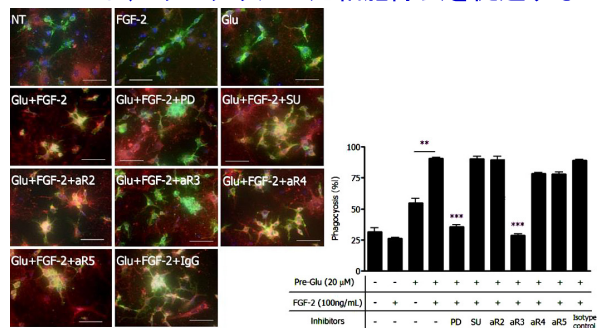


Fig. 2 FGF-2 の神経保護作用.

障害神経細胞は、FGF-2 産生を増強する。FGF-2 は、死細胞の除去によりミクログリアの神経保護作用を促進する。

を促進する⁷⁾(Fig. 2). FGF-2 受容体は、神経細胞、アストロサイトにも発現しているが、その作用は不明である。FGF-2 は、神経幹細胞の分化増殖に関与している。また、EAE において、髄鞘再生に関与するという報告もある。

IL-34 は、M-CSF と同様に単球系細胞の増殖作用を有している。中枢神経系において IL-34 は、神経細胞から産生され、その受容体を発現するミクログリアに対し増殖作用および HO-1 産生誘導による抗酸化作用を示す。IL-34 のミクログリア増殖作用は、炎症性サイトカインの産生をとまなわないことが特徴である。これらの分子は、ミクログリアによる慢性神経炎症を抑制し、神経保護作用を促進するものと考えられ、MS における高次機能障害に対する改善効果が期待される。

※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) Kawanokuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, et al. Production of interferon-gamma by microglia. *Mult Scler* 2006;12:558-564.
- 2) Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H, et al. Interferon-gamma

directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor. *FASEB J* 2008;22:1797-1806.

- 3) Prins M, Eriksson C, Wierinckx A, et al. Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist appear in grey matter additionally to white matter lesions during experimental multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e83835.
- 4) Parajuli B, Sonobe Y, Horiuchi H, et al. Oligomeric amyloid β induces IL-1 β processing via production of ROS: implication in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis* 2013;4:e975.
- 5) Inoue M, Williams KL, Gunn MD, et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:10480-10485.
- 6) Li E, Noda M, Doi Y, et al. The neuroprotective effects of milk fat globule-EGF factor 8 against oligomeric amyloid β toxicity. *J Neuroinflammation* 2012;9:148.
- 7) Noda M, Takii K, Parajuli B, et al. FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway. *J Neuroinflammation* 2014; 11:76.

Abstract

Neuronal dysfunction in multiple sclerosis

Tetsuya Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

The precise mechanisms of cortical damage in multiple sclerosis (MS) remain unknown. Microglia, the resident immune cells in the central nervous system (CNS), are involved in the chronic neuroinflammation in MS cortical lesions. Microglia produce various inflammatory cytokines such as IFN- γ and IL- β , reactive oxygen species, and glutamate. IL- β secretion is induced by NLRP3. ROS is induced by GM-CSF-producing Th17 cells. Glutamate is released via gap junctions. These molecules exert neurotoxicity. Meanwhile, damaged neurons produce fractalkine and FGF-2, which suppress microglial activation and enhance microglial neuroprotection through anti-inflammatory and anti-oxidant effect. Fractalkine accelerates microglial clearance of neuronal debris via inducing the release of MFG-E8. FGF-2 induces microglial migration through the FGFR3-Wnt-ERK signaling pathway. These molecules suppress microglial neuroinflammation, and enhance neuroprotection, which may give us clues for future therapeutic strategy cortical damage in MS.

(Clin Neurol 2014;54:1066-1068)

Key words: microglia, chronic neuroinflammation, fractalkine, FGF-2