

Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis

趙, 奕楠

<https://hdl.handle.net/2324/4110452>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名： 趙 奕楠 (Zhao Yinan)

論 文 名： Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis
(多発性硬化症新規マウスモデルにおける自己免疫性脱髄において、オリゴデンドログリアのコネキシン 47 は神経炎症を制御する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

多発性硬化症は 20 代女性に好発し、中枢神経系のあらゆる場所に自己免疫性脱髄病巣を形成する。その解剖学的局在に対応したあらゆる神経症状を呈するため、患者本人の日常生活に多大な影響をもたらす。発症から 10 年程度は再発と自然寛解を繰り返す(再発寛解期)が、発症 10 年を超えると後遺症を残すようになり、毎回の再発後に完全寛解に至らず、徐々に障害が蓄積する(二次進行期)。再発寛解期に対する治療薬は多く開発され、疾患修飾薬として保険診療で使用できるが、二次進行期に対する治療薬は、そのメカニズムが不明なためこれまでほとんど開発されていない。

さて、多発性硬化症の中枢神経病変では、希突起膠細胞(オリゴデンドログリア; oligo)が星状膠細胞(アストログリア; astro)とのギャップ結合を形成するコネキシン蛋白(Cx)の発現が変化している。すなわち、急性期病変では oligo の Cx47、astro の Cx43 とともに低下しているが、慢性期病変では oligo の Cx47 は低下したままであるが astro の Cx43 は発現上昇する。このため、Cx43 と Cx47 のアンバランスが生じていることが明らかである。しかしながら、Cx47 欠損マウスでは、それ自体では脱髄を起こさないため、脱髄疾患における Cx47 の機能は明らかでない。私達は、10 週齢の *PLP/CreERT;Cx47^{fl/fl}* マウスにタモキシフェンを事前投与することにより、oligo 特異的に Cx47 を欠損させた。本マウスに多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を誘導し、対照群(*Cx47^{fl/fl}*)と比較検討した。その結果、*Cx47^{icKO}* では対照群と比較し神経症状の重症化と慢性期の再発を認めた (図 1)。このマウスでは脱髄の進行と末梢血炎症細胞の浸潤促進、特に Th17 細胞の浸潤が増加していた (図 2)。脊髄からミクログリアを採取し RNA アレイ解析を行ったところ、向炎症性活性化を呈

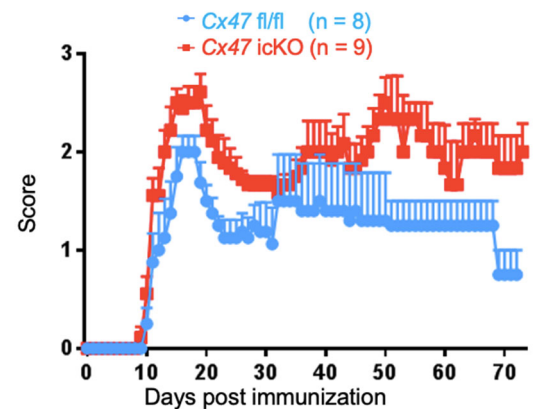


図 1 *Cx47^{icKO}* (赤) は臨床症状が悪化する

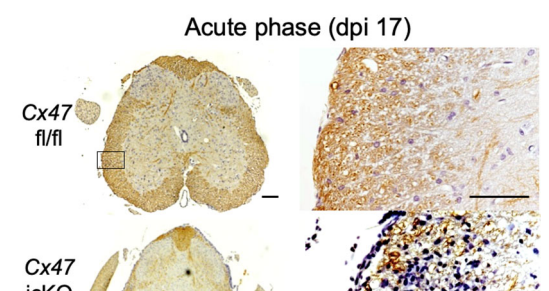
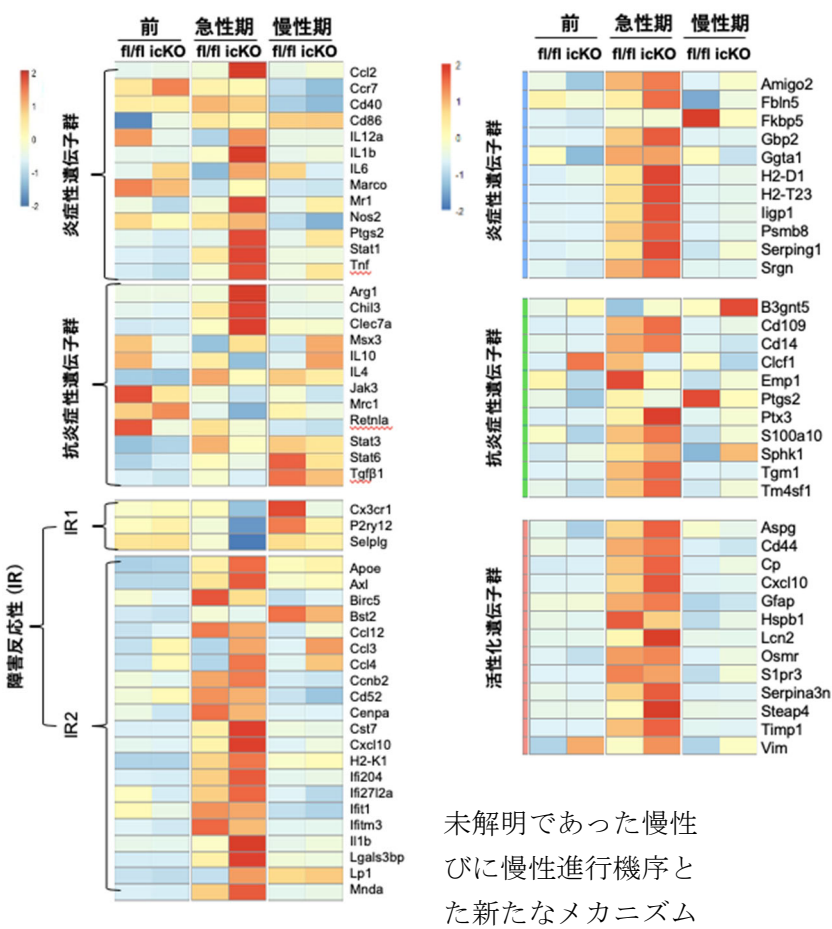


図 2 *Cx47^{icKO}* 脊髄には脱髄と炎症細胞浸潤が顕著 (茶：髄鞘、青：細胞核)

し、Th17 誘引ケモカイン遺伝子の発現も増加していた (図 3)。中枢神経組織を用いた解析では、astro も向炎症性活性化を呈していた (図 4)。

OligoCx47 は astroCx43 とギャップ結合を形成するが、免疫染色では Cx43 発現レベルは Cx47icKO により不変であったことから、炎症性活性化した astro から Cx43 ヘミチャンネルを介して炎症性サイトカインが放出され (図 5)、これによるミクログリアの活性化、およびケモカイン発現が炎症細胞の過剰浸潤を誘発し、EAE 慢性期の再発増加をもたらしたと考えられた。

本研究成果により、これまで期多発性硬化症の再発機序ならして、活性化グリア細胞を介してを解明した。



未解明であった慢性
びに慢性進行機序と
た新たなメカニズム

図 4 アストログリアは炎症性活性化

図 3 ミクログリアは炎症性活性化

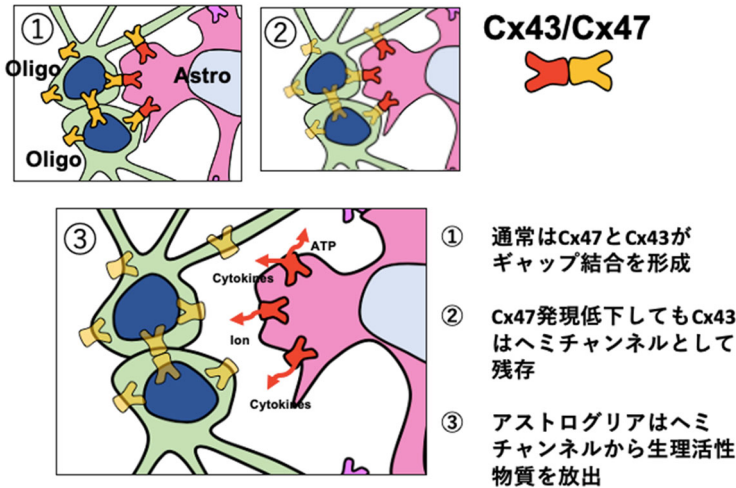


図 5 Cx43 ヘミチャンネルからの炎症性サイトカイン放出