

Title	Fc Receptor-Positive Cells in Remyelinating Multiple Sclerosis Lesions
Sub Title	多発性硬化症髓鞘再生病変におけるFc受容体陽性細胞の解析
Author	中原, 仁
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0019">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0019</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Fc Receptor-Positive Cells in Remyelinating Multiple Sclerosis Lesions

(多発性硬化症髓鞘再生病変におけるFc受容体陽性細胞の解析)

中原 仁

## 内容の要旨

多発性硬化症（MS）は最も罹患者の多い中枢神経系脱髓疾患であり、世界中で百万人以上が本症を診断されている。MSにおける脱髓病変では髓鞘の自然再生能力に限界があり、完全なる治癒は得られず神経障害が残存する。しかしながら現時点では髓鞘再生療法は未開発であり今後の研究が期待されている。過去にはMSの脱髓病変における髓鞘形成細胞、即ちオリゴデンドロサイトは死滅しており、そのために髓鞘再生不全が生じると推定されていたが、最近の知見では同病変においてオリゴデンドロサイト前駆細胞並びに未熟オリゴデンドロサイト（OPC/iOligs）が多数残存していることが示されている。従って、これら残存細胞を髓鞘形成細胞へと分化誘導することが可能になれば、究極的には新規の髓鞘再生療法が開発されるものと期待される。我々は以前の研究において、齧歯類のOPC/iOligsにおいては、それら細胞に発現している免疫グロブリンFc受容体 $\gamma$ 鎖（FcR $\gamma$ ）が、分化を誘導する重要な役割を担っていることを示している。このFcR $\gamma$ がMS病変に残存している上記のOPC/iOligsに発現しているか否かについては未だ解明が為されていない。本研究において我々は、死後神経病理剖検例のMS計10症例に関して、それぞれの髓鞘自然再生病変（髓鞘再生病変）と慢性脱髓病変（脱髓病変）の双方におけるFcR $\gamma$ の発現を解析した。その結果、MS脳において、OPC/iOligs及びミクログリアにおいてFcR $\gamma$ が発現していることが確認され、特に髓鞘再生病変においてはFcR $\gamma$ 陽性の髓鞘再生細胞の存在も確認された。統計的解析を行った結果、FcR $\gamma$ 陽性OPC/iOligsの密度は、髓鞘再生病変においては脱髓病変の約3倍に増大しており、一方でFcR $\gamma$ 陽性ミクログリアの密度についてはこれと正反対の結果が得られた。FcR $\gamma$ 陰性のOPC/iOligsの密度については、この二者の病変間で有意差は検出されなかった。従って、FcR $\gamma$ 陽性OPC/iOligsの増加とFcR $\gamma$ 陽性ミクログリアの減少が、MS病変における髓鞘の自然再生に関連しており、一方でFcR $\gamma$ 陰性のOPC/iOligsの密度と髓鞘再生には関連性が認められないことが示唆された。脱髓病変の辺縁に位置し、髓鞘再生病変に隣接する“plaque edge”においては、脱髓病変としては例外的にFcR $\gamma$ 陽性OPC/iOligsの増加が認められ、かつこれら細胞に髓鞘再生時に関与する転写因子Olig1の発現が認められた。これまでの我々の研究結果を踏まえると、以上の結果はFcR $\gamma$ がMS脳における髓鞘再生の誘導に役割を担っている可能性を示唆しており、またFcR $\gamma$ が将来的な髓鞘再生療法の標的分子となる可能性を示唆している。

## 論文審査の要旨

多発性硬化症の罹患者は世界に約250万人と言われ、現在も病因は明らかにされていない。残存する脱髓による神経機能障害を回復させるには脱髓巣の再髓鞘化が必要であるが、これまで脱髓巣においては髓鞘形成細胞（オリゴデンドロサイト）は死滅していると推定されていた。1998年頃からこの脱髓巣にオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）が残存していることが相次いで報告され、これら内在性OPCを分化誘導することで再髓鞘化を可能にする手法が考えられるようになった。副論文に示されるように、中原らはマウスにおけるOPCからオリゴデンドロサイトへの分化機構を解明し、免疫グロブリンFc受容体 $\gamma$ 鎖（FcR $\gamma$ ）がその分化トリガーとなっていることを示した。しかしながらFcR $\gamma$ が多発性硬化症を含めたヒト脳におけるOPCに発現し、同様の機構に関与しているかは未解明であった。そこで本研究では多発性硬化症剖検例のヒト脳におけるFcR $\gamma$ の発現解析が為された。その結果、FcR $\gamma$ が脱髓巣における残存OPC及びミクログリアに発現していることが示され、また自然髓鞘再生巣では脱髓巣に比してFcR $\gamma$ 陽性OPCの密度が上昇すること、FcR $\gamma$ 陰性OPCの密度に病変間有意差が認められること、髓鞘再生巣付近では髓鞘再生細胞に発現することが知られているOlig1が核内陽性となるFcR $\gamma$ 陽性OPCが存在することから、多発性硬化症脳においても副論文の結果が支持されることを示した。逆に、FcR $\gamma$ 陽性ミクログリアの密度はFcR $\gamma$ 陽性OPCの密度と反比例し、髓鞘再生巣では有意に減少していることから、FcR $\gamma$ 陽性ミクログリアがFcR $\gamma$ 陽性OPCに分化している可能性が示唆された。以上の結果から、FcR $\gamma$ を刺激する薬剤が、多発性硬化症における髓鞘再生促進薬として機能する可能性が示唆された。

審査では先ず、本研究で光学顕微鏡を用いて自然髓鞘再生巣と定義した病変が、電子顕微鏡レベルでも髓鞘再生巣として示され得るものか質問が為された。これに対し、剖検脳の保存状態から電子顕微鏡での解析は困難であり、本研究では髓鞘再生細胞に核内陽性となるOlig1が同領域において陽性であることも踏まえて髓鞘再生巣と判断したと回答された。次にFcR $\gamma$ 陽性ミクログリアについて、本研究で検討されたMHC class II以外のマーカーの検討の有無の質問に対して、ミクログリアの定義は姫銀法に適り同定マーカーについては一義的なものが示されておらず、その定義に曖昧さが残っていると回答された。統いて骨髄系由来のミクログリアがOPCとなり得るとの見解を問われ、これに対し、本研究で示した結果並びに昨今の報告によるとの可能性があるものの、ミクログリアの定義に曖昧さが残った状態での議論であるが故に、真に骨髄系由来の細胞がOPCとなっているのかどうかは判断できないと回答された。またFcR $\gamma$ 陽性OPCが脱髓後どの段階で出現していくかとの質問が為され、その確認の為には発症直後に剖検された症例等を検討する必要があるが、その検体入手は極めて困難であると回答された。最後に本研究で示される髓鞘再生促進薬によって多発性硬化症は完治するかとの質問に対し、本研究によてもたらされるであろう治療は脱髓による神経障害の克服には大変有用であるが、完治のためには再発脱髓を防ぐ研究も必要であり再発抑制薬を併用する必要があると回答された。

以上のように、本研究には更なる検討課題を残しているものの、将来的に髓鞘再生促進薬を開発する上でFcR $\gamma$ が重要なドラッグターゲットとなることをヒト脳で示した有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 解剖学 相坂 貞和  
内科学 鈴木 則宏 解剖学 仲嶋 一範  
生理学 岡野 栄之

学力確認担当者：

審査委員長：鈴木 則宏

試験日：平成19年1月16日