慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	髄鞘を標的とした神経変性疾患・脊髄損傷に対する新規治療戦略に関する研究
Sub Title	Research on therapeutic strategies through myelin regeneration for neurodegenerative diseases and spinal cord injury.
Author	中原, 仁(Nakahara, Jin)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	髄鞘は跳躍伝導と神経保護の二つの観点から中枢神経系において必要不可欠の構造物である。その重要性は多発性硬化症に代表される脱髄疾患の病状からも明らかであるが, 昨今はアルツハイマー病やパーキンソン病, ALSなどの神経変性疾患, 統合失調症や鬱病などの精神神経疾患, 或いは脊髄損傷などの外傷においても, 神経細胞のみならず髄鞘の障害がその病態に深く関与している。 本研究ではこれら病態において今後髄鞘再生医療のなし得る役割について検討を行い, 単に髄鞘再生を誘導するのではなく, 髄鞘生合成を維持する髄鞘脂質供給系を維持すること, 特にアストロサイトのケトン体生合成が重要であろうと推定された。 Myelin is an indispensable architecture of the central nervous system, required for saltatory conduction and for protection of neuronal cells. Clinically speaking, myelin is not only involved in demyelinating diseases such as multiple sclerosis, but also in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases including ALS, psychiatric diseases including schizophrenia and major depression, or in trauma such as spinal cord injury. In the current study, the role of myelin regeneration in these pathologies has been reconsidered, and we speculate that it is essential not only to solely induce remyelination but also provide a pathway to supply myelin-lipids to enable myelniogenesis, in which astrocytes' ketogenesis may have the most important role.
Notes	研究種目：若手研究(A) 研究期間：2013～2015 課題番号：25713035 研究分野：神経内科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25713035seika

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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2013～2015
課題番号：２５７１３０３５

研究課題名（和文）髄鞘を標的とした神経変性疾患・脊髄損傷に対する新規治療戦略に関する研究

研究課題名（英文）Research on therapeutic strategies through myelin regeneration for neurodegenerative diseases and spinal cord injury.

研究代表者
中原　仁（Nakahara, Jin）

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：６０５３７９５０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　19,300,000円

研究成果の概要（和文）：　髄鞘は跳躍伝導と神経保護の二つの観点から中枢神経系において必要不可欠の構造物である。その重要性は多発性硬化症に代表される脱髄疾患の病状からも明らかであるが、昨今はアルツハイマー病やパーキンソン病、ALSなどの神経変性疾患、統合失調症や鬱病などの精神神経疾患、或いは脊髄損傷などの外傷においても、神経細胞のみならず髄鞘の障害がその病態に深く関与している。
　本研究ではこれら病態において今後髄鞘再生医療のなし得る役割について検討を行い、単に髄鞘再生を誘導するのではなく、髄鞘生合成を維持する髄鞘脂質供給系を維持すること、特にアストロサイトのケトン体生合成が重要であろうと推定された。

研究成果の概要（英文）：Myelin is an indispensable architecture of the central nervous system, required for saltatory conduction and for protection of neuronal cells. Clinically speaking, myelin is not only involved in demyelinating diseases such as multiple sclerosis, but also in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases including ALS, psychiatric diseases including schizophrenia and major depression, or in trauma such as spinal cord injury.
 In the current study, the role of myelin regeneration in these pathologies has been reconsidered, and we speculate that it is essential not only to solely induce remyelination but also provide a pathway to supply myelin-lipids to enable myelniogenesis, in which astrocytes' ketogenesis may have the most important role.

研究分野：神経内科学

キーワード：髄鞘　オリゴデンドロサイト　神経変性疾患　再生医療　新規治療戦略

１．研究開始当初の背景

髄鞘化は脊椎動物の進化における「最後の発明」と考えられている（Nave, Nature 2010）。中枢神経系の髄鞘化を担うのはオリゴデンドロサイトである。オリゴデンドロサイトによる髄鞘形成は生後数十年にかけて緩徐に行われる（Sowell et al, Nat Neurosci 2003）。生後遅くとも 1 年程度までには基本骨格が完成し、それ以降はむしろ「淘汰」によるネットワーク形成が進む神経細胞やそのシナプスとは極めて対照的である。

MRI を用いた脳容積の測定においても、灰白質の容積は生後には減少の一途を辿るが、白質は 50 歳ごろまで発達を続けることが示唆されている。神経
機能の盛衰が、白質容積の盛衰にまるで一致するようである。解剖学的には、ヒト脳のうち神経細胞は 10%を占めるに過ぎず、90%はグリア細胞である（Pfrieger et al, Cell 1995）。大脳皮質に限ってみても、神経細胞は全体の半分以下に過ぎず、オリゴデンドロサイト数はそれに匹敵する。これらオリゴデンドロサイトによる髄鞘化が神経伝導の高速化に寄与していることは言うを待たないが、同時に神経細胞の保護にも重要な役割を果たしていることが昨今分かってきている。跳躍伝導は即ち活動電位がランビエ絞輪に限局して生じることを意味するが、これにより単位活動電位当たりに要するエネルギーが節約でき、このことは神経細胞の保護効果に繋がる。実際に、脱髄疾患である多発性硬化症ではエネルギーバランスの悪化により広範囲の神経障害が生じることが昨今報告されている（Rudick et al, N Engl J Med 2009）。或いはまた、生後しばらくしてようやく髄鞘化が生じ、神経保護効果が遅れる大脳皮質領域ほど、アルツハイマー病において最も早く神経脱落が生じることも報告されており、神経細胞の脆弱性と髄鞘化に関連があるのではないかと指摘されている（Braak et al, Eur Arch Pshyciatry Clin Neurosci 1999）。ごく最近、髄鞘は接する軸索に乳酸などの栄養源を供給することでより積極的にその生存に関与していることが立証され、髄鞘の障害により神経が障害される分子機序が明らかとなった（Lee et al, Nature 2012）。

このように、髄鞘に神経保護効果があることが解明される一方で、元来髄鞘とは無関係と思われていた各種疾患でその関与が注目されるようになってきている。アルツハイマー病ではその認知症の程度と白質障害の程度に相関性が認められ（Chui et al, Ann Neurol 2006）、パーキンソン病でも約半数の患者には白質障害が認められ、同病における認知障害に寄与していると推定されている（Bohnen et al, Nat Rev Neurol 2011）。ALS においてもオリゴデンドロサイトの異常が確認されている（Lee et al, Nature 2012）。或いは統合失調症の網羅的遺伝解析において、髄鞘関連遺伝子の異常が検出されたこと（Hakak et al., Proc Natl Acad Sci USA 2001）を契機として、鬱病・ADHD・人格障害・PTSD・自閉症などの精神神経疾患において白質異常が指摘されるようになっている（Field et al, Trends Neurosci 2008）。更には脊髄損傷においては脱髄がその神経学的予後に大きく寄与していることが示唆されている（Mekhail et al, Prog Neurobiol 2012）。

以上の知見を集約すると、これまで想定されていた以上にオリゴデンドロサイトとその髄鞘が中枢神経系に及ぼす影響は大きく、単に跳躍伝導を可能にし、神経伝導速度を加速化せしめるのみならず、神経細胞そのものの生死にも影響を与え得ることが分かってきており、同時に髄鞘再生療法が上記に列挙した神経変性疾患、精神神経疾患、神経外傷などの新しい治療方法となり得ることを示唆している。

申請者は脱髄疾患（特に多発性硬化症）の新規治療法としての髄鞘再生療法を実現するべく連綿と研究を続けており、特に疾患脳でも多数残存すること
が既に確認されているオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）を活用し、OPC からオリゴデンドロサイトへ分化誘導し、髄鞘再生を促進する薬剤の開発を行ってきた。具体的には、FcRγ分子が OPC からオリゴデンドロサイトへの分化の鍵となっていることを解明し（Nakahara et al, Dev Cell 2003）、多発性硬化症などのヒト疾患脳において残存する OPC がこの FcRγを発現することを示し（Nakahara et al, J Neuropathol Exp Neurol 2006）、FcRγを刺激し、OPC からオリゴデンドロサイトへ分化誘導し髄鞘を再生させる抗体医薬候補（clone ex5A1）の合成に成功している（（独）医薬基盤研究所・平成 21～23 年度「保健医療分野における基礎研究推進事業（総括研究代表者中原仁）」の成果）（中原他，日本国特許第 4214249 号･米国特許第 7901678 号; Nakahara et al, ECTRIMS 2011）。実際に、多発性硬化症モデルマウス（EAE マウス・Cupirizon 誘導脱髄マウス）に投与し、麻痺などの神経学的症状が同抗体医薬候補の投与により顕著に改善することを確認している（投稿準備中）。申請者が知る限り、現在 in vivo において髄鞘再生効果が確認され、公表されている医薬品候補化合物は、申請者らの有する clone ex5A1 と、米国 Biogen-Idec 社の LINGO-1antagonist 抗体（Mi et al, Nat Med (2007)）のみであるが、水面下での開発競争は既に激化していると想定されている。その背景には、髄鞘再生療法が単に多発性硬化症などの脱髄疾患に有効であるのみでなく、将来的には前述の髄鞘異常が関与する、神経変性疾患、精神神経疾患、神経外傷などの多くの疾患に適応を拡大させられる可能性を秘めているからである。しかしその可能性はこれまで具体的に検証されていない。

２．研究の目的

髄鞘は跳躍伝導と神経保護の二つの観点から中枢神経系において必要不可欠の構造物である。その重要性は多発性硬化症に代表される脱髄疾患の病状からも明らかであるが、昨今はアルツハイマー病やパーキンソン病、ALS などの神経変性疾患、統合失調症や鬱病などの精神神経疾患、或いは脊髄損傷などの外傷においても、神経細胞のみならず髄鞘の障害がその病態に深く関与していることが解明されつつある。再生能の乏しい神経細胞に比して高いリダンダンシーを有する髄鞘の関与は髄鞘再生療法が新たな治療の光となる可能性を示唆している。本研究は神経変性疾患や脊髄損傷の新たな治療標的として髄鞘が有する可能性を追究することを目的とする。

３．研究の方法

中枢神経系において髄鞘を構築するのはオリゴデンドロサイトであり、その前駆細胞であるオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）は、健常人脳のみならず、多発性硬化症などの脳においても数的十分に残存していることが示されている。しかるに、髄鞘再生誘導の最も容易な方法論は、これら内在性の OPC を分化誘導することと考えられた。以上の前提により、当初の研究計画では、アルツハイマー病などのモデル動物に髄鞘再生医薬候補化合物を投与し、それによる行動変化や神経変性に及ぼす影響を精査する予定であった。しかしながら、予備実験として実施した老齢マウスを利用した髄鞘再生の誘導実験において、OPC の分化誘導のみで髄鞘再生を誘導することは極めて困難である可能性が浮上した。OPC の分化と髄鞘化は単にセントラルドグマに基づく髄鞘関連タンパク質の発現を誘導するのみでは不十分であり、髄鞘の乾燥重量の大半を占める脂質の供給方法を整備する必要がある。逆にこのような供給系が十分に機能していないことが、アルツハイマー病や脊髄損傷などで髄鞘が脱落したり髄鞘再生が不十分な原因である可能性が考えられた。更に申請者の検討により、中枢神経系の髄鞘脂質供給の鍵を握っているのはケトン体であり、特にアストロサイトがその生合成を担っていることが示唆された。

以上の予備的検討の結果を受け、本研究計画を修正し、髄鞘脂質供給系を止めた動物モデル（具体的には、アストロサイトのケトン体合成を選択的に停止させた、GFAP-Cre X HMGCS2-loxP マウス）の解析を通じて、「髄鞘脂質供給系の破綻により髄鞘不全や神経変性が生じる」との仮説の検証を先んじて行うこととし、その検証を経て、アルツハイマー病モデルや脊髄損傷モデルに対する髄鞘脂質を供給することで、頭書の研究目的を達する方針とした。

具体的にはまず老齢 GFAP-Cre X HMGCS2-loxP マウスの組織学的解析を行うことにより、アストロサイトのケトン体供給低下により加齢に応じた髄鞘の脱落が生じるかを組織化学的あるいは免疫組織学的に検討する。当該マウスにおける神経変性の機能的側面は Y-maze による行動解析に付す。以上の検討により作業仮説の検証が得られた暁には、ケトン体（特に β-hydroxybutyrate）をアルツハイマー病モデルや脊髄損傷モデルマウスに経口投与することにより、当該モデルの症状改善が得られるかを検討する。

４．研究成果

（本書作成時点では解析継続中であり、予備的結果であることを予め付記する。）老齢 GFAP-Cre X HMGCS2-loxP マウスは健常老齢マウスと比較し、肥満の傾向が認められ、アストロサイトによるケトン体生合成が低下することにより、代償的な肥満が生じている可能性が示唆された。さらに、当該マウスでは下垂体等に腫瘍形成を高率に認める可能性が示唆され、中枢神経系におけるケトン体がこの過程に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。当該マウスの Y-maze では spontaneous alternation の異常が認められる可能性が示唆された。また、当該マウスの髄鞘や神経構築では様々な異常が認められる予備的知見を得た。これらデータを総括するべく、現在更なる解析を続けている。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計９件）

(1)Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J,Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Application of q-space diffusion MRI for the visualization of white matter. The Journal of Neuroscience. 査読有. 36: 2796-2808, 2016.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1770-15.2016.

(2)中原仁. 多発性硬化症と髄鞘再生. MS Frontier. 査読無. 3: 12-20, 2014
DOI: なし

(3)中原仁. 多発性硬化症と髄鞘再生. MS Frontier. 査読無. 3: 12-20, 2014.
DOI: なし

(4)中原仁. α4インテグリン:ナタリズマブ. Brain and Nerve. 査読無. 66: 1149-1158, 2014.
DOI: なし

(5)中原仁, 鈴木則宏. オリゴデンドロサイトの動態. Clinical Neuroscience. 査読無. 32: 1222-1224, 2014.
DOI: なし

(6)高橋愼一, 中原仁, 鈴木則宏. フマル酸ジメチル（BG-12）. Clinical Neuroscience. 査読無. 32: 1287-1290, 2014.
DOI: なし

(7)中原仁．多発性硬化症、視神経脊髄炎．Brain Nursing．査読無．30: 1259-1261, 2014.
DOI: なし
(8)Jin Nakahara. Does neuroinflammation induce systemic aging? Clinical and Experimental Neuroimmunology．査読有．4: 155-156, 2013.
DOI: 10.1111/cen3.12038.
(9)谷川万里子，中原仁，鈴木則宏．多発性硬化症における脱髄と髄鞘再生．脳 21．査読無．16: 427-431, 2013.
DOI: なし

〔学会発表〕（計６件）
(1) 中原仁．多発性硬化症の髄鞘再生戦略と課題．第27回日本神経免疫学会学術集会．2015 年 9 月 15～16 日．長良川国際会議場（岐阜県岐阜市）．
(2) 中原仁．多発性硬化症におけるオリゴデンドロサイトの動態．第 120 回日本解剖学会総会全国学術大会・第 92 回日本生理学会大会・合同大会．2015 年 3 月 21～23 日．神戸国際会議場（兵庫県神戸市）．
(3) 中原仁．多発性硬化症における再髄鞘化療法開発の現状と課題．第36回日本生物学的精神医学会・第 57 会日本神経化学会大会・合同大会．2014年9月29～10月1日．奈良県文化会館（奈良県奈良市）．
(4) 中原仁．多発性硬化症の高次脳機能障害の発現機序－治療戦略考案に向けて－．第 55 回日本神経学会学術大会．2014 年 5 月 21～24 日．福岡国際会議場（福岡県福岡市）．
(5) Nakahara J, et al. Brain ketosis: A new therapeutic target for remyelination? 6th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis．2013 年 11 月 6～8 日．京都国際会議場(京都府京都市）．
(6) 中原仁，他．髄鞘化を促進する髄鞘脂質前駆体の探索．第53回日本神経学会学術大会．2013 年 5 月 22～25 日．東京国際フォーラム（東京都千代田区）．

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ
http://users.keio.ac.jp/~aa603146
http://keio-med.jp/neurology/nig

６．研究組織
(1)研究代表者

中原　仁（NAKAHARA, Jin）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：60537950