

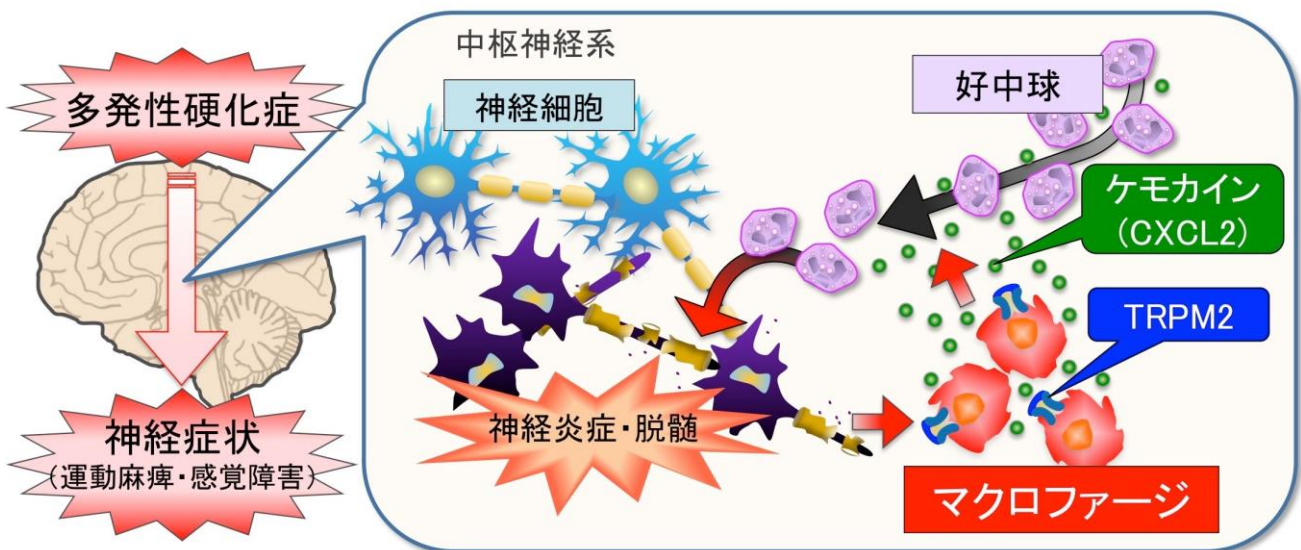
多発性硬化症の新たな病態増悪機構を解明

—TRPM2 を介したケモカイン産生が神経炎症の増悪に至る好中球の浸潤を引き起こす—

概要

多発性硬化症は、運動麻痺や感覚障害、視力障害、排尿/排便機能障害、精神症状などの様々な神経症状が現れる難治性の神経疾患です。詳細な原因は分かっていないものの、神経細胞の軸索を覆っている髄鞘（ミエリン鞘）がリンパ球の攻撃により障害を受けることで発症する脱髄性の自己免疫疾患と考えられています。京都大学薬学部・大学院薬学研究科の白川久志 准教授、筒井真人 薬学部生（研究当時、現：日本たばこ産業 医薬事業部 研究員）、平瀬僚 薬学部生（研究当時、現：マルホ株式会社 探索研究部 研究員）、宮村咲映 薬学部生、金子周司 教授らの研究グループは、マウスを使って多発性硬化症の病態モデルを作成し、神経炎症および脱髄の発生/増悪メカニズムを調べたところ、中枢神経系の神経炎症・脱髄部位にマクロファージが集まっており、ケモカイン（白血球走化性因子）である CXCL2 を過剰に産生して好中球をその部位に大量に呼び寄せることで、さらなる神経炎症の増悪を引き起こしていることを見出しました。また、そのマクロファージに発現する活性酸素種感受性の Ca^{2+} 透過性陽イオンチャネルである TRPM2（トリップエム2）を抑制すると、その増悪が抑えられることも明らかにしました。本研究より、活性酸素種感受性チャネルである TRPM2 の阻害や、マクロファージによる好中球浸潤の抑制が、多発性硬化症の新たな治療法の開発につながると期待されます。

本研究は、2018 年 9 月 11 日に国際学術誌「Journal of Neuroscience」に掲載されました。



多発性硬化症において神経症状が増悪する過程では、病変部位に集積したマクロファージのTRPM2が活性化され、産生・遊離されたケモカイン（白血球走化性因子; CXCL2）により好中球が中枢神経系に遊走し、さらなる神経炎症・脱髄が引き起こされる、という新しい疾患メカニズムが明らかとなった

1. 背景

多発性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)は、全世界で約 250 万人程度の患者がいる難治性の神経疾患です。発症年齢は 10 歳～50 歳ですが、20-30 代が中心で、また欧米人は日本人よりも 10 倍程度かかりやすく、女性は男性の 3 倍程度多く発症します。この疾患は致死性ではないものの日常生活の質の著しい低下が問題となっています。多発性硬化症の治療には、非特異的に広範な免疫抑制作用を示す薬剤と、白血球のうち T 細胞などのリンパ球の活性化や中枢神経系への浸潤を抑制する薬剤が主に使われてきました。しかしながら、効果が不十分である、病態の進行に伴い治療効果がなくなる、白血球の働きを全身性で抑制するので副作用として致死的な感染症が起こる、などの問題点があることから、新たな作用機序に基づく治療薬の開発が望まれています。

本研究で研究対象とした TRPM2 チャンネルは、活性酸素種に対して感受性がある Ca^{2+} 透過性陽イオンチャンネルであり、森泰生 京都大学大学院工学研究科教授や金子周司 京都大学大学院薬学研究科教授らの研究グループでは以前、TRPM2 が単球/マクロファージやミクログリアなどの免疫細胞に機能的に発現していること、TRPM2 の遺伝子欠損マウスでは潰瘍性大腸炎や炎症性/神経障害性疼痛、慢性脳低灌流による認知機能障害の症状が顕著に抑制されることを報告してきました。白血球には、T 細胞や B 細胞などのリンパ球の他に、単球・マクロファージや好中球などの顆粒球がありますが、多発性硬化症の病態におけるこれらの細胞の寄与やその詳細メカニズムに関しては、あまり報告されてきませんでした。さらに多発性硬化症では局所的に産生される活性酸素種による酸化的ストレスが病態に深く関与することが示されてきましたが、その疾患メカニズムはほとんど分かっていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、多発性硬化症のモデルとして、最も広く使われている実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)をマウスで作成しました。この EAE マウスを作成後 28 日間観察すると 10 日目頃から経日的に尾部や四肢の麻痺/しびれが見られ(臨床スコアの上昇)、組織染色を行うと神経軸索傷害や脱髄、白血球の浸潤が観察されます。この病態を野生型と TRPM2 チャンネルの遺伝子欠損マウスで比較したところ、発症期に違いは観察されないものの、発症後の増悪が顕著に抑制されることが明らかとなりました。さらに TRPM2 チャンネル阻害作用がある抗真菌薬ミコナゾールの発症後投与により、同様の抑制作用が観察されました。さらに病態の増悪に関連する細胞群や炎症起因物質について TRPM2 欠損の影響を検討したところ、T 細胞の数に影響はなく、その一方で好中球および Iba1 陽性細胞(中枢常在性ミクログリアまたは末梢由来マクロファージ)の数が顕著に減少し、ケモカイン CXCL2 産生の増大が発症初期から顕著に抑制されていました。さらに免疫組織学的染色により、ケモカイン CXCL2 を産生している細胞は末梢由来マクロファージであることが明らかになり、それは末梢骨髄を緑色蛍光タンパク質(GFP)で標識したキメラマウスを用いたデータによっても裏付けられました。一連の結果からマクロファージに発現する TRPM2 チャンネルを介した CXCL2 の産生増大、および好中球の浸潤が本病態の進行に深く関わっていることが明らかとなりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の発見により、マクロファージ活性化に伴うケモカイン CXCL2 の産生・遊離、それに伴う好中球浸潤という、多発性硬化症の病態における新たな免疫細胞の役割およびその作用機序の一端が明らかとなったことで、今後この疾患メカニズムに対してさらに注目が集まると考えられます。

また、TRPM2 チャンネルは活性酸素種や様々な炎症起因物質により直接的に開口して細胞内シグナル伝達を

担いますが、多発性硬化症の神経炎症・脱髄部位では、それらの物質が局所的に産生されており、マクロファージの TRPM2 は局所的な酸化的ストレスや神経炎症を感知して開口し、病態シグナルを伝えていることが強く示唆されます。したがって、マクロファージ TRPM2 の阻害は、重篤な感染などの副作用の発生を回避して、既存の治療薬よりも効果的に治療することができる可能性を秘めています。今後は中枢常在性の細胞の役割も含め、神経炎症・脱髄の発生メカニズムのさらなる解明を目指して検討する予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は科研費（KAKENHI 17K19486, 24390016）、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、小野医学研究財団、京都大学リサーチ・ディベロップメントプログラム「いしずえ」の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：TRPM2 exacerbates central nervous system inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing production of CXCL2 chemokines (TRPM2 は CXCL2 ケモカインの産生増大を介して、実験的自己免疫性脳脊髄炎における中枢神経炎症を悪化させる)

著者：筒井 真人,¹ 平瀬 遼,¹ 宮村 咲映,¹ 永安 一樹,¹ 中川 貴之,² 森 泰生,³ 白川 久志,^{1#} 金子 周司¹
1 京都大学大学院薬学研究科, 2 京都大学医学部附属病院薬剤部, 3 京都大学大学院工学研究科, #責任著者

掲載誌：Journal of Neuroscience DOI：10.1523/JNEUROSCI.2203-17.2018