

<研究の背景>

多発性硬化症は中枢神経組織に炎症性脱髄病変が生じる病気で、視覚障害や運動障害等が主な症状です。国内の患者数は 14,000 人を超えていますが、現在でも治療が難しく、詳しい原因も解明されていないことから、厚生労働大臣が定める指定難病のひとつになっています。

研究グループでは以前から、ストレス応答性分子である apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) という分子に注目しています。2010 年には ASK1 が欠損したマウスを用いて多発性硬化症のモデル動物である EAE (実験的自己免疫性脳脊髄炎) を作製したところ、視神経炎や脊髄炎が軽症化することを見出しました (<https://www.igakuken.or.jp/retina/topics/topics3.html>)。

しかし、EAE には神経細胞だけでなく、ミクログリア、アストロサイト等のグリア細胞や、免疫応答に関係する T 細胞、樹状細胞等、多くの細胞が関与することから、ASK1 がいつ、どのようなタイミングで働くのか、詳しいことは不明のままでした。

<研究の概要>

本研究では、より詳細な検討を行う目的で、新規に 5 種類の細胞種特異的な ASK1 欠損マウスを作製しました (図 1)。そして、各々の EAE マウスを作製して脊髄炎の重症度を解析した結果、ミクログリア及びアストロサイトに発現する ASK1 が脊髄炎を重症化させる一方、T 細胞や樹状細胞の ASK1 による影響は少ないことがわかりました (図 2)。

特にミクログリアから ASK1 が欠損したマウスでは、初期から EAE の軽症化が観察されました。EAE マウスではミクログリアが神経炎症を増悪させる「活性型ミクログリア」に変化し、炎症性サイトカイン (TNF α 等) 等を産生することにより、強い神経毒性を持つ「活性型アストロサイト」を誘導することが報告されています。しかし、ミクログリアから ASK1 が欠損した EAE マウスでは、ミクログリア及びアストロサイトの活性化が抑制されていたことから、両細胞の活性化にはミクログリアに発現する ASK1 が必要なことがわかりました。

一方、アストロサイトから ASK1 が欠損したマウスでは、EAE が後半になってから軽症化しました。しかし、普通に発症するのに、途中から軽症化する理由がわかりません。そこで、アストロサイト特異的な遺伝子変化を観察できる特殊なマウス (RiboTag マウス) を用いた検討を行いました。その結果、アストロサイトでは、EAE の初期よりも後期において、炎症性サイトカインの産生が高まることがわかりました。

またアストロサイトから ASK1 が欠損した EAE マウスでは、アストロサイトだけで

なくミクログリアの活性化も抑制されていました。これはアストロサイトからの炎症性サイトカイン等の産生が低下することで、後期にはミクログリアの活性も維持できなかったことを示しています。

以上から ASK1 は病期によってミクログリアーアストロサイト間の相互作用を変化させつつ（初期はミクログリア→アストロサイト、後期はアストロサイト→ミクログリアの順に活性化）、神経炎症の悪化や維持に関わることが示されました（図3）。

<今後の展望>

多発性硬化症やそれに伴う視神経炎には完全な治療がなく、その再発も問題になっています。今回の結果は、グリア細胞に発現する ASK1 の活性化を抑制することにより、神経炎症を軽症化できる可能性を示しています。したがって、今後は ASK1 が、多発性硬化症や視神経炎等の新たな治療標的となることが期待されます。

<本研究の主な助成事業>

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費 挑戦的萌芽（開拓）・基盤研究、公益財団法人 武田科学振興財団・上原記念生命科学財団・内藤記念科学振興財団・鈴木謙三記念医科学応用研究財団等の支援を受けて行われました。

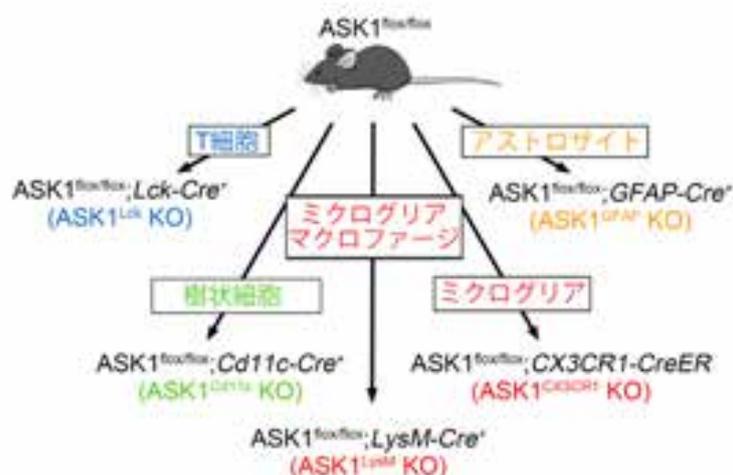


図1：5種類の細胞種特異的な ASK1 欠損マウスの作製

ASK1^{flox/flox} マウスと5種類の Cre マウス（T細胞、樹状細胞、ミクログリア・マクローファージ、ミクログリア、アストロサイト）をそれぞれ掛け合わせ、細胞種特異的な ASK1 欠損マウスを作製した。

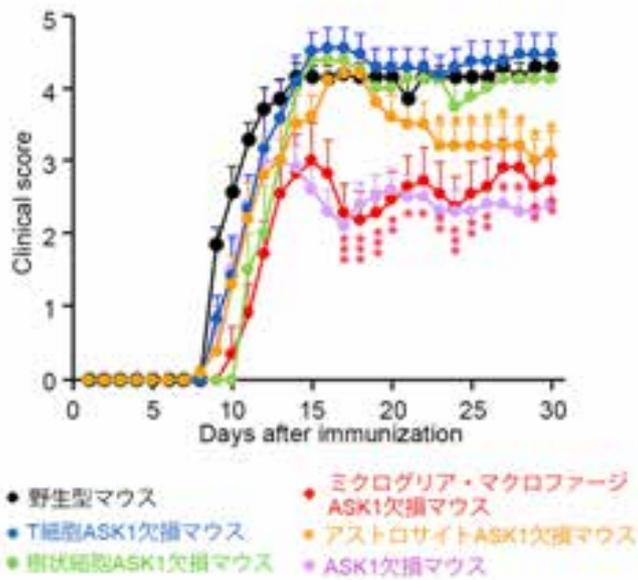


図2：マイクログリア及びアストロサイト特異的なASK1欠損マウスにおけるEAEの軽症化

野生型マウスのEAE（黒線）と比較して、マイクログリアASK1欠損マウス（赤線）は初期から、アストロサイトASK1欠損マウス（黄線）は後期から、大きく軽症化することがわかる。

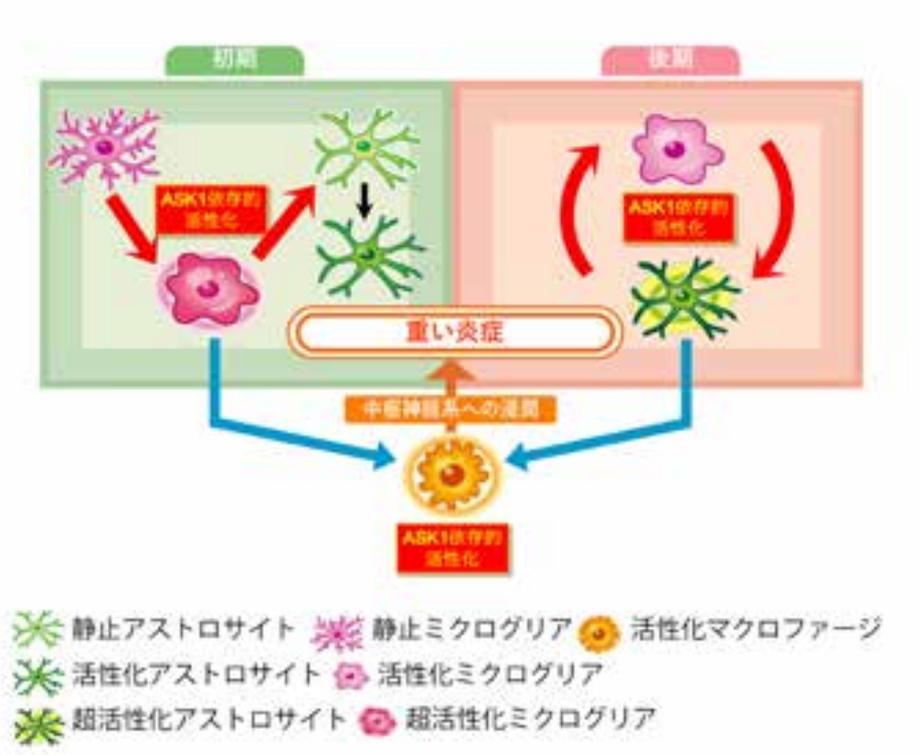


図3：EAEにおけるミクログリアーアストロサイト間の相互作用のまとめ

ASK1は病期によってミクログリアーアストロサイト間の相互作用を変化させている。初期はミクログリア→アストロサイト、後期はアストロサイト→ミクログリアの順に活性化し、神経炎症の悪化や維持に関わっている。