

## ALS・MS などの神経変性/自己免疫疾患の病態

### 《筋萎縮性側索硬化症》

▶ Niida-Kawaguchi M, Kakita A, Noguchi N, Kazama M, Masui K, Kato Y, Yamamoto T, Sawada T, Kitagawa K, Watabe K, Shibata N. Soluble iron accumulation induces microglial glutamate release in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 40: 152-166, 2020.

近年、鉄の蓄積が神経変性疾患の引き金になることが報告されている。本論文ではヒト ALS 患者脊髄および培養ミクログリアでは鉄の蓄積によるグルタミン酸の放出が運動神経細胞死に関与している可能性があることを報告した。

▶ Kawaguchi-Niida M, Shibata N, Furuta Y. Smad4 is essential for directional progression from committed neural progenitor cells through neuronal differentiation in the postnatal mouse brain. *Mol Cell Neurosci* 83:55-64. 2017.

TGF- $\beta$  シグナル伝達の主要分子である Smad4 を特異的に神経前駆細胞から除去したコンディショナルノックアウトマウスから採取培養した神経前駆細胞は成熟した神経細胞への分化が抑制されることが分かった。この結果は神経細胞の分化に Smad4 が関与している可能性が示唆された。

▶ Kawaguchi-Niida M, Yamamoto T, Kato Y, Inose Y, Shibata N. MCP-1/CCR2 signaling-mediated astrocytosis is accelerated in a transgenic mouse model of SOD1-mutated familial ALS. *Acta Neuropathol Communi.* 1: 21,2013.

ALS 病巣におけるグリア細胞の 1 種であるアストロサイトの増殖はケモカインである MCP-1 に依存しており、ALS ではアストロサイトには通常発現しない CCR2 受容体が発現し、神経炎症を増幅させる可能性を示した。この結果は ALS における細胞死促進因子に大きく関与すると考えられた。

▶ Shibata N, Kato Y, Inose Y, Hiroi A, Yamamoto T, Morikawa S, Sawada T, Kobayashi M: 4-Hydroxy-2-nonenal upregulates and phosphorylates cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> in cultured Ra2 microglia cells via MAPK pathways. *Neuropathology* 2011; **31**: 122-129 <doi:10.1111/j1440.1789.2010.01139.x>. マウス由来ミクログリア培養細胞株に炎症促進性脂質過酸化アルデヒドの一種 HNE を添加すると、炎症促進性細胞シグナルを伝達する MAPK 経路を介して細胞質型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) の誘導と活性型リン酸化がおこる。これは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 脊髄で亢進している酸化ストレスが炎症反応を惹起するメカニズムを説明しうる。

▶ Shibata N, Yamamoto T, Hiroi A, Omi Y, Kato Y, Kobayashi M: Activation of STAT3

and inhibitory effects of pioglitazone on STAT3 activity in a mouse model of SOD1-mutated amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2009; **30**: 353-360

<doi:10.1111/j.1440.1789.2009.01078.x>. ALS の代表的動物モデル変異 SOD1 トランスジェニックマウス脊髄では、運動ニューロンとグリアにおける炎症促進性転写因子 STAT3 のリン酸化活性化と核内移行が亢進しており、インスリン抵抗性改善薬で消炎作用をもつピオグリタゾン<sup>®</sup>を食餌中に添加すると、STAT3 のリン酸化活性化と核内移行が抑制されることを明らかにした。

▶ Shibata N, Kakita A, Takahashi H, Ihara Y, Nobukuni K, Fujimura H, Sakoda S, Sasaki S, Yamamoto T, Kobayashi M: Persistent cleavage and nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in motor neurons in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neuropathol* 2009; **118**: 755-762 <doi:10.1007/s004001-009-0580-6>. 孤発性 ALS 剖検脊髄の運動ニューロンではアポトーシス誘導因子 (AIF) の切断と核内移行が亢進していることをウェスタンブロットと免疫組織化学染色で証明した。これは、ALS で起こっているニューロン死が新規プログラム細胞死パーナトスであることを示唆している。

▶ Shibata N, Kawaguchi-Niida M, Yamamoto T, Toi S, Hirano A, Kobayashi M: Effects of the PPAR $\gamma$  activator pioglitazone on p38 MAP kinase and I $\kappa$ B $\alpha$  in the spinal cord of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2008; **28**: 387-398 <doi:10.1111/j.1440-1789.2008.00890.x>. ALS の代表的動物モデル変異 SOD1 トランスジェニックマウスにインスリン抵抗性改善薬で消炎作用をもつピオグリタゾン<sup>®</sup>を食餌中に添加すると炎症促進性シグナル伝達酵素 p38 のリン酸化活性化の阻害と炎症促進性転写因子 NF- $\kappa$ B の抑制物質である I $\kappa$ B $\alpha$  の増加が起こるとともに、運動ニューロン細胞死とグリア活性化の抑制が起こることを証明した。これは、ピオグリタゾン<sup>®</sup>が ALS の治療薬となりうることを示す。

▶ Shibata N, Kawaguchi M, Uchida K, Kakita A, Takashi H, Nakano R, Fujimura H, Sakoda S, Ihara Y, Nobukuni K, Takehisa Y, Kuroda S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Honma T, Mochizuki Y, Mizutani T, Yamada S, Toi S, Sasaki S, Iwata M, Hirano A, Yamamoto T, Kato Y, Sawada T, Kobayashi M: Protein-bound crotonaldehyde accumulates in the spinal cord of superoxide dismutase-1 mutation-associated familial amyotrophic lateral sclerosis and its transgenic mouse model. *Neuropathology* 2007; **27**: 49-61 <doi:10.1111/j.1440-1789.2006.00746.x>. SOD1 変異を伴う家族性 ALS とそのトランスジェニックマウスモデルの脊髄病変に出現する反応性アストロサイトと活性化ミクログリアに脂質過酸化産物クロトンアルデヒド蛋白付加体の蓄積が起こっていることを報告した。これは ALS に伴う酸化ストレス関連現象を示す。

▶ Shibata T, Iio K, Kawai Y, Shibata N, Kawaguchi M, Toi S, Kobayashi M, Kobayashi M, Yamamoto K, Uchida K: Identification of a lipid peroxidation product as a potential trigger of the p53 pathway. *J Biol Chem* 2006; **281**: 1196-1204. 脂質過酸化産物 ONE を培養ニューロンに添加すると核酸付加体 ONE-dG の出現と p53 のリン酸化活性化を伴って細胞死が起こることを証明した。また、孤発性 ALS 脊髄前角では、運動ニューロンと活性化グリアの細胞核に ONE-dG が蓄積していた。これは、ALS における細胞死に ONE 形成と p53 活性化を介するメカニズムが関与することを示している。

### 《自己免疫疾患の病態》

▶ Haruta I, Kikuchi K, Hashimoto E, Nakamura M, Miyakawa H, Hirota K, Shibata N, Kato H, Arimura Y, Kato Y, Uchiyama T, Nagamune H, Kobayashi M, Miyake Y, Shiratori K, Yagi J: Long-term bacterial exposure can trigger nonsuppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation. *Lab Invest* 2010; **90(4)**: 577-588. BALB/c マウスの歯肉または腹腔に種々の細菌を長期間に亘って注入し続けると、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に類似した非化膿性胆管炎が起こることを突き止めた。これは、PBC の発病にある種の細菌の関与を示唆している。