

Neuroinflammation (神経炎症)—諸疾患病態への関与

¹東京女子医科大学医学部病理学 (第一)²東京女子医科大学医学部神経内科学³東京女子医科大学医学部脳神経外科学

シバタ	ノリユキ	イノセ	ユリ	オミ	ヨウコ	コバヤシ	トモノリ
柴田	亮行 ¹	猪瀬	悠理 ²	尾身	葉子 ¹	小林	智範 ³
トオイ	ソノ	カワグチ	モトコ	コバヤシ	マキオ		
遠井	素乃 ²	川口	素子 ¹	小林	槇雄 ¹		

(受理 平成 23 年 1 月 11 日)

Neuroinflammation: Implications in Several Disorders

Noriyuki SHIBATA¹, Yuri INOSE², Yoko OMI¹, Tomonori KOBAYASHI³,
Sono TOI², Motoko KAWAGUCHI-NIIDA¹ and Makio KOBAYASHI¹

¹Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine³Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Neuroinflammation is defined as a pathologic condition in which cells peculiar to the nervous system exert critical effects. Emerging evidence implicates for neuroinflammation in neurodegenerative disease, neuralgia, migraine, stroke, and inflammatory bowel disease (IBD). In neurodegenerative disease, accumulation of the disease-specific proteins stimulates the lesional neurons and glia to express proinflammatory gene products such as cytokines and enzymes and release proinflammatory mediators and glutamate, leading to neuronal death. In neuralgia, inflammatory response in central pain synapses, involving microglia and astrocytes, contributes to the maintenance and amplification of pain. Based on the trigeminovascular theory of migraine, a crosstalk mediated by neurotransmitters and proinflammatory mediators between the ganglion cells and satellite cells in trigeminal ganglion induces headache attack. In cerebral ischemic stroke, modulation of neuroglial inflammatory activities in the penumbra may provide a key clue to minimize the infarct volume. In IBD, interactions among the lesional nerve terminals, enterocromaffin cells and immune cells trigger secondary inflammation, leading to clinical symptoms such as spastic abdominal pain, explosive vomiting and diarrhea, and fecal urgency. Thus, a better understanding of neuroinflammation can be expected to contribute to the establishment of novel therapeutic strategies against a spectrum of related disorders.

Key Words: migraine, neuralgia, neurodegenerative disease, neuroinflammation, stroke

はじめに

Neuroinflammation (神経炎症) または neurogenic inflammation (神経原性炎症) という言葉は、世の中にいまだ十分に浸透していない新しい医学用語である¹⁾。Neuroinflammation は、神経系に固有の細胞が、炎症促進性遺伝子産物を誘導発現ないし神経伝達物質を含む炎症性メディエーターを産生放出することに端を発する一次的な炎症 (狭義) または臓器の炎

症性病巣において刺激を受けた神経系構成細胞の活動をもとに生じる二次的な炎症 (広義) と定義される。Neuroinflammation が様々な疾患に関与することを裏づける証拠が集積されつつある。本稿では、神経変性疾患、神経痛、片頭痛、脳梗塞および炎症性腸疾患に焦点をあてながら、neuroinflammation について概説する。

神経変性疾患と neuroinflammation

かつて、神経変性疾患はニューロンが徐々に変性脱落してゆく掴みどころのない病気として受けとめられていた²⁾。しかしながら、近年の分子生物学的研究手法の進歩により、疾患に特異的な蛋白が罹患組織の細胞内外に蓄積することが病態の本質だとの認識がひろまりつつある³⁾。著者らは、必ずしもこの見解と同一の立場をとるわけではないが、件の視点が神経変性疾患の分類学や診断学の進歩に貢献した点は評価されるべきであると考えている。実例を挙げると、アルツハイマー病では、大脳皮質のシナプス間隙にアミロイド・ベータ ($A\beta$) と呼ばれる蛋白が凝集蓄積してゆく結果、老人斑が形成される (Fig. 1a)。ピック病、タウ関連前頭葉側頭葉変性症 (FTLD-Tau)、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などの原発性タウオパチー (アルツハイマー病やボクサー脳症は続発性タウオパチーに位置づけられる) では、ニューロンやアストロサイトの細胞質にタウ蛋白が凝集蓄積し、ピック小体、風船状ニューロン、神経原線維変化構造物 (NFT)、アストロサイト性プラーク、アストロサイト性タフツなどの異常構造物を形成する (Fig. 1b)。中枢神経系の特定部位にアルファ (α)-シヌクレイン (αS) と呼ばれる蛋白が蓄積する疾患群は、 α -シヌクレイノパチーと総称され、パーキンソン病や多系統萎縮症はその代表的疾患である。パーキンソン病では、主に脳幹被蓋のニューロン核周囲細胞質や神経突起に、 αS の凝集体であるレビー小体 (Fig. 1c) が出現する。多系統萎縮症では、主に橋核のニューロン核周囲細胞質ならびに橋小脳路や前頭橋路のオリゴデンドログリア核周囲細胞質に、 αS の凝集体からなる封入体 (Fig. 1d) が出現する。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の約 10% を占める家族性 ALS のうち、約 20% は活性酸素種 (ROS) カスケードの最上流に位置するスーパーオキシド ($\cdot O_2^-$) を不均化分解する銅亜鉛結合型スーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) の遺伝子変異に起因することが知られている。変異 SOD1 蛋白は主に運動ニューロンの核周囲細胞質で凝集して封入体を形成する⁴⁾ (Fig. 1e) ばかりでなく、細胞外にも分泌されるという。さらに最近注目されているものに、transactive response DNA-binding protein 43kDa (TDP-43) プロテインオパチーがある。このグループに属する疾患群では、TDP-43 が本来局在するはずのニューロンの細胞核から消失するとともに、細胞質に凝集蓄積して異常構造物を形成する。とくに、孤

発性 ALS (全 ALS 患者の 90% 以上を占める) では、運動ニューロンの核周囲細胞質において、診断的価値の高いシタチン C 陽性のプニナ小体 (Fig. 1f) に加えて、糸屑様封入体や円形硝子様封入体などの TDP-43 陽性封入体が出現する (Fig. 1g)。また、認知症を伴う孤発性 ALS や TDP-43 関連前頭葉側頭葉変性症 (FTLD-TDP-43) では、海馬歯状回顆粒細胞 (Fig. 1h) と前頭葉側頭葉皮質ニューロンの核周囲細胞質に、TDP-43 陽性封入体が出現する。

近年、これらの蛋白蓄積と炎症反応との関連^{5)~7)}が注目されているが、その中で最も詳しく調べられている蛋白は $A\beta$ である^{8)~12)}。アルツハイマー病脳では、ニューロンが細胞外基質分解酵素マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) の関連蛋白でもある γ -セクレターゼ関連蛋白 extracellular MMP inducer (EMMPRIN = CD147) を過剰発現している⁹⁾。一方、低分子 $A\beta$ は過酸化水素 (H_2O_2) やヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) などの ROS を放出する性質を有しているため、 $A\beta$ の蓄積は酸化ストレス亢進を介して細胞膜の脂質過酸化を促進する¹¹⁾。その過程で形成される活性アルデヒドの一種ヒドロキシノネナール (HNE) は、 γ -セクレターゼの発現レベルを上昇させることが知られている¹²⁾。また、HNE は分子架橋作用により $A\beta$ の凝集を促進するとの指摘もある (Fig. 2a)。このように、アルツハイマー病では、 $A\beta$ 前駆体蛋白 (APP) から $A\beta$ への切断とその蓄積を促進する条件が整っている。HNE はタウ蛋白の凝集を促進すると同時に、ユビキチン化修飾を受けた変性蛋白をプロテアソームでアデノシン三リン酸 (ATP) 依存性に分解処理する機構を阻害する性質も有する。従って、HNE (Fig. 2b, c) とユビキチン (Fig. 2d) が老人斑の神経突起や NFT に共存する背景には、こういった分子機構が存在すると考えられる。さらに、 $A\beta$ 由来の酸化ストレスによってニューロン細胞質にカルシウムイオン (Ca^{2+}) が流入する結果、不活性型で恒常的に発現している Ca^{2+} 依存性の酵素群 [NADPH 酸化酵素 (NOX)、神経細胞型一酸化窒素合成酵素 (nNOS)、細胞質型ホスホリパーゼ A_2 (cPLA₂)] が活性化する。各酵素により過剰産生される $\cdot O_2^-$ などの ROS、一酸化窒素 (NO) およびアラキドン酸 (AA) は、シグナル伝達障害、ミトコンドリア呼吸鎖機能破綻および小胞体ストレスを生じて、神経毒性を発揮する (Fig. 3)。なお、老人斑のコアを構成する高分子化した $A\beta$ は、低分子のものと対照的に酸化ストレスを発生しないという。

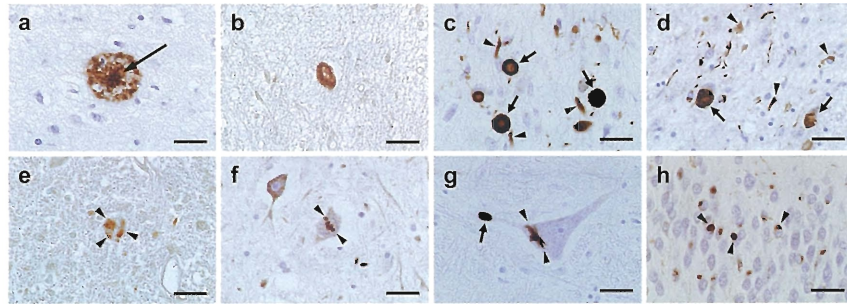


Fig. 1 Pathognomonic hallmarks of neurodegenerative diseases
 (a) Amyloid-beta (Aβ) protein aggregates in the core (arrow) and the surrounding zone of a senile plaque in the neuropil of the hippocampal subiculum in a patient with Alzheimer's disease. (b) Tau protein aggregates in a neurofibrillary tangle in a neuron of the reticular formation in the pontine tegmentum in a patient with progressive supranuclear palsy. (c) Alpha-synuclein (αS) aggregates in Lewy bodies in the soma (arrows) and neurites (arrowheads) of pigmented neurons in the dorsal nucleus of the vagal nerve in a patient with Parkinson's disease. (d) αS aggregates in neuronal (arrowheads) and oligodendroglial (arrowheads) cytoplasmic inclusions in the pontine base in a patient with multiple system atrophy. (e) Superoxide dismutase-1 (SOD1) aggregates in Lewy body-like hyaline inclusions (arrowheads) in a lower motor neuron of the spinal cord anterior horn in a patient with familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with a SOD1 mutation. (f) Cystatin C aggregates in Bunina bodies (arrowheads) in a lower motor neuron of the hypoglossal nerve nucleus in a sporadic ALS patient. (g) Aggregates composed of transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) in skein-like (arrowheads) and round hyaline (arrow) inclusions in a lower motor neuron of the spinal cord anterior horn in a sporadic ALS patient. (h) TDP-43 aggregates in cytoplasmic inclusions (arrowheads) in granular cells in the hippocampal dentate gyrus in a patient with sporadic ALS with dementia. Polymer-immunocomplex method using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride and hematoxylin as the chromogen and the counterstain, respectively. Scale bar = 50 μm.

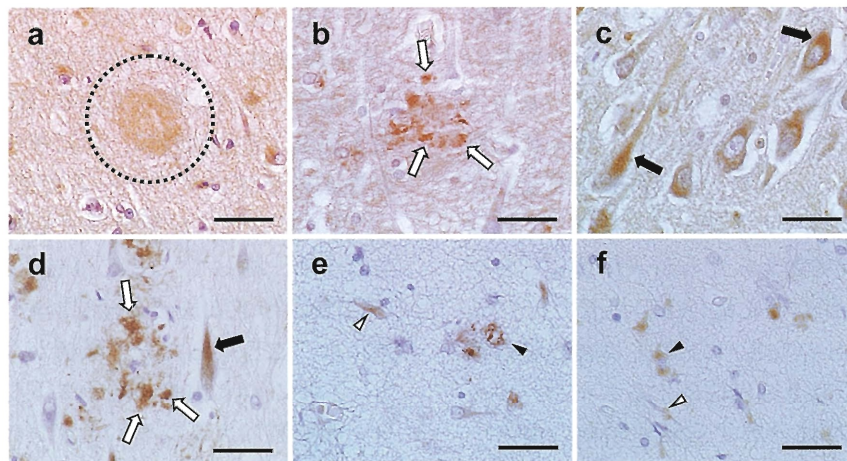


Fig. 2 Immunohistochemical observations in the hippocampal Sommer's sector of a patient with Alzheimer's disease
 (a) Protein-bound 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) immunoreactivity in a diffuse senile plaque. (b) Protein-bound HNE in a neuritic senile plaque. (c) Protein-bound HNE immunoreactivity in neurofibrillary tangles. (d) Ubiquitin immunoreactivity in a neuritic senile plaque and a neurofibrillary tangle. (e) Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in glial cells. (f) Inducible nitric oxide synthase immunoreactivity in glial cells. Dotted circle indicates a diffuse senile plaque. Blank and solid arrows indicate dystrophic neuritis of senile plaques and neurofibrillary tangles, respectively. Blank and filled arrowheads indicate activated microglia and reactive astrocytes, respectively. Polymer-immunocomplex method using 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride and hematoxylin as the chromogen and counterstain, respectively. Scale bar = 50 μm.

細胞外に蓄積した A β は、主にミクログリアによって認識される^{5)~7)}。ミクログリアが A β を認識する過程には、いくつかの機構が想定されている。すなわち、A β そのものの蛋白構造を認識する Toll-like receptor (TLR) もしくは A β が糖酸化修飾をうけることにより形成される後期糖化最終産物 (AGE) 構造体を認識する受容体 (RAGE) への結合刺激に加え、細胞膜脂質過酸化を介する機序も指摘されている。A β 刺激により活性化したミクログリアは、グルタミン酸を放出する他、炎症促進性遺伝子産物である腫瘍壊死因子- α (TNF α) やインターロイキン-1 β (IL-1 β) などのサイトカインおよび細胞遊走に関わる MMPs を分泌する。活性化ミクログリアはまた、炎症促進性酵素群である NOX, 誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) (Fig. 2e) および誘導型シクロオキシゲナーゼ (COX-2) (Fig. 2f) を強発現し、各々に由来する ROS, NO およびプロスタグランジン H₂ (PGH₂) とその下流産物 PGE₂ を産生放出する。これら諸物質は、オートクリンまたはパラクリン機序の介在により、グリアに対しては活性化を誘導し、ニューロンに対しては細胞傷害的に作用する。変性過程に入ったニューロンからは、ケモカインや ATP が放出され、それぞれがミクログリアの細胞表面に発現するケモカイン受容体および P2X7 受容体 (P2X7R) と結合することにより、ミクログリアの活動性を高める。ミクログリアは炎症性サイトカインを分泌してアストロサイトに炎症活動への参加を促し、アストロサイトはマクローファージコロニー刺激因子 (M-CSF) を分泌して、ミクログリアの炎症活動を支える。

α -シヌクレイノパチーでは、ニューロンやオリゴデンドログリアの細胞質において、 α S が凝集蓄積する過程でその性質が変貌する^{5)~7)11)}。すなわち、低分子の α S は細胞内に H₂O₂ や \cdot OH などの ROS を発生して細胞を内部から傷害するのに対し、封入体を構成する高分子化した α S は細胞毒性を失っている¹¹⁾¹³⁾ (Fig. 4)。細胞外に遊離した低分子の α S も同様に、酸化ストレスを発生してニューロンやグリアに、炎症性遺伝子産物の産生と炎症性メディエーターやグルタミン酸の放出を促すことにより、神経毒性を発揮する。パーキンソン病の脳幹に出現するレビー小体は HNE などの脂質過酸化産物を含んでいることから、 α S の凝集におけるアルデヒド架橋の関与が指摘されている。これに関連して我々は最近、多系統萎縮症に罹患した症例の剖検脳を用いて、橋

底部のニューロンとオリゴデンドログリアに出現する α S 陽性細胞質封入体に、脂質過酸化産物 HNE が集積することを報告した¹⁴⁾。HNE が炎症活動や細胞死に関連する細胞シグナルを活性化する性質を有することを考慮すると、我々の結果は、多系統萎縮症で関与が指摘されている neuroinflammation⁶⁾ が脂質過酸化によって仲介されていることを窺わせる。SOD1 変異を伴う家族性 ALS では、細胞外に蓄積した変異 SOD1 蛋白が、ミクログリアに酸化ストレスと炎症刺激を与える⁵⁾⁷⁾ (Fig. 5)。タウオパチーや TDP-43 プロテノパチーにおいても、病巣局所に酸化ストレスや炎症活動の痕跡は検出されるが、これと特定蛋白の蓄積との因果関係を証明する直接的な証拠は得られていない。

孤発性 ALS では、TDP-43 の蓄積が指摘されるよりもはるかに以前から、グルタミン酸受容体の過剰興奮による運動ニューロンのグルタミン酸毒性説が提唱されてきた⁵⁾⁷⁾ (Fig. 6)。この説によれば、運動ニューロン細胞膜に存在する AMPA 型グルタミン酸受容体のサブユニット GluR2 の RNA 編集異常が引き金となり、共役 Ca²⁺ チャンネルを持続的に開放させて Ca²⁺ の細胞内流入を促進する。その結果活性化する Ca²⁺ 依存性酵素群 (NOX, nNOS, cPLA₂) が、ROS, NO, AA などの物質を過剰産生することにより、運動ニューロンに細胞シグナル伝達障害、ミトコンドリア呼吸破綻および小胞体ストレスを誘導することが予想される。これに関連して、我々は最近、剖検脊髄組織を用いたイムノブロット解析により、cPLA₂ およびその活性化リン酸化物の発現レベルが、対照例と比較して孤発性 ALS 例で有意に上昇しており、これらの物質が病巣の運動ニューロン、反応性アストロサイトならびに活性化ミクログリアに局在することを報告した¹⁵⁾。我々はまた、ALS 脊髄で増加することが判明している HNE が、培養ミクログリアにおける cPLA₂ の発現とリン酸化を促すことも報告している¹⁶⁾。ニューロンから発生する酸化ストレスの影響を被ったミクログリアやアストロサイトは、炎症性遺伝子産物 (TNF α , IL-1 β , FasL, MMPs, NOX, iNOS, COX-2) の発現や炎症性メディエーター (ROS, NO, AA, PGE₂) の遊離を行うと同時に、グルタミン酸取り込み抑制¹⁷⁾ やグルタミン酸放出促進を介してニューロンに興奮性毒性をもたらす。以上のような ALS における neuroinflammation の関与を示唆する証拠にもとづいて、現在 ALS のマウスモデルに対する様々な抗炎症療法が試みら

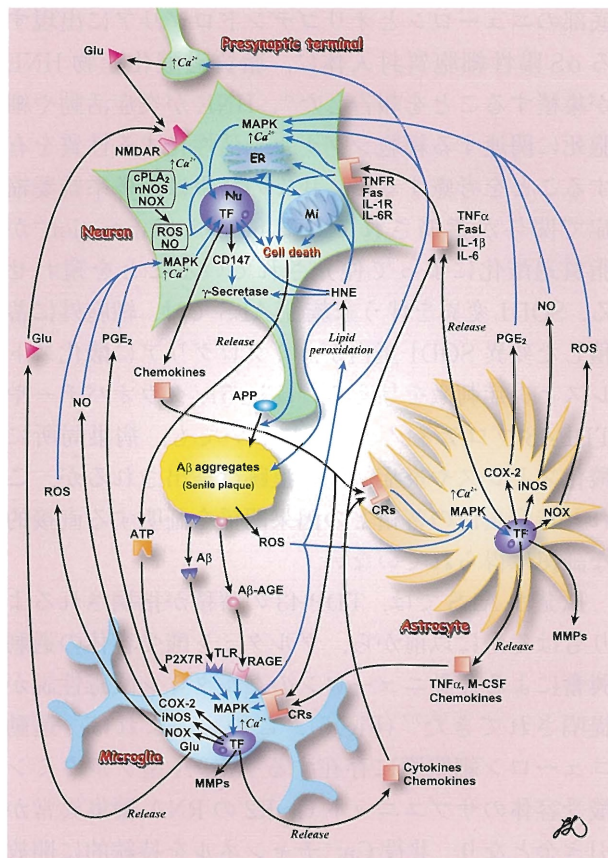


Fig. 3 Schematic diagram of neuroinflammation in Alzheimer's disease

In the cerebral cortex, amyloid-beta ($A\beta$), produced and released from the neurons aggregates in the neuropil. Oligomers and protofibrils of $A\beta$ generate reactive oxygen species (ROS), and they bind to a Toll-like receptor (TLR). $A\beta$ is also posttranslationally modified by glycoxidation, resulting in the formation of advanced glycation end product (AGE); AGE-modified $A\beta$ ($A\beta$ -AGE) then binds to the receptor for AGE (RAGE) on adjacent microglia. Consequently, $A\beta$ stimulates the neurons, microglia and astrocytes, leading to interactions between these lesional cells via oxidative stress, inflammatory response, and glutamate neurotoxicity, resulting in increased intracellular Ca^{2+} levels and activation of proinflammatory cell signaling. These processes may induce neuronal death in the lesions.

れている¹⁸⁾¹⁹⁾.

神経痛と neuroinflammation

疼痛の原因が末梢神経系、中枢神経系のいずれにあっても、その病態にシナプスとこれを取り巻くグリアの関与は見逃せない^{20)~23)} (Fig. 7). 痛覚システムを構成するシナプスの周りには、アストロサイトやミクログリアが存在しており、これらの細胞は疼痛の病態に重要な役割を果たす。

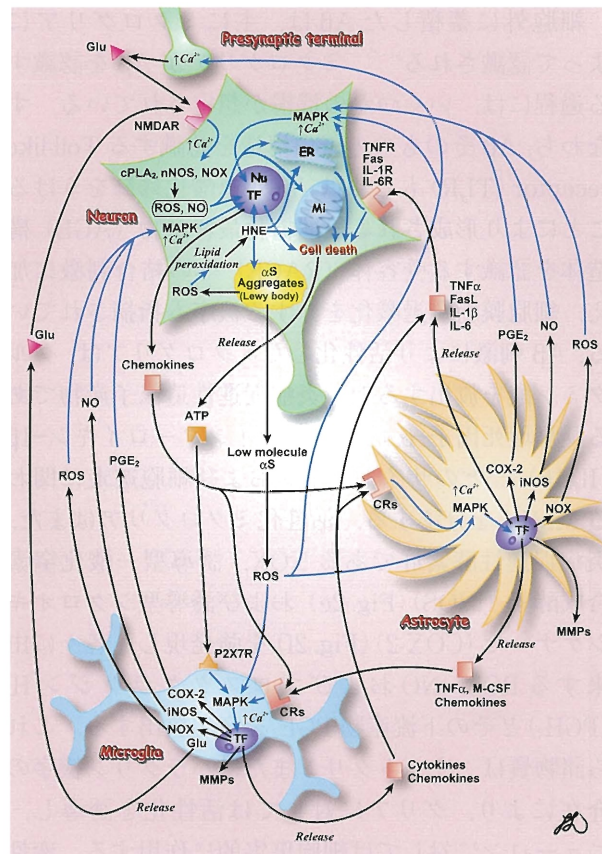


Fig. 4 Schematic diagram of neuroinflammation in Parkinson's disease

In the brain stem tegmentum, alpha-synuclein (αS) aggregates in neurons, and is also released into the neuropil. Oligomers and protofibrils of αS generate reactive oxygen species (ROS), and stimulate the neurons, microglia and astrocytes, leading to interactions between these lesional cells via oxidative stress, inflammatory response, and glutamate neurotoxicity, which result in increased intracellular Ca^{2+} levels and activation of proinflammatory cell signaling. These processes may result in neuronal death in the lesions.

持続性の疼痛刺激が発生すると、その神経活動に反応して、関連するシナプス周囲のミクログリアが活性化する^{20)~23)}。活性化ミクログリアは、シグナル伝達系を介して $TNF\alpha$, $FasL$, $IL-1\beta$ などのサイトカイン、単球化学走化性蛋白-1 (MCP-1), regulation, upon activation, normal T cell expressed, and secreted (RANTES), マクロファージ炎症性蛋白-1 α (MIP-1 α) などのケモカインに加え、脳由来神経栄養因子 (BDNF), ATP, サブスタンス P およびグルタミン酸を分泌する。これらの物質は、シナプス後膜に発現する各受容体を刺激し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇をもとに活性化した nNOS が大量の NO を産生

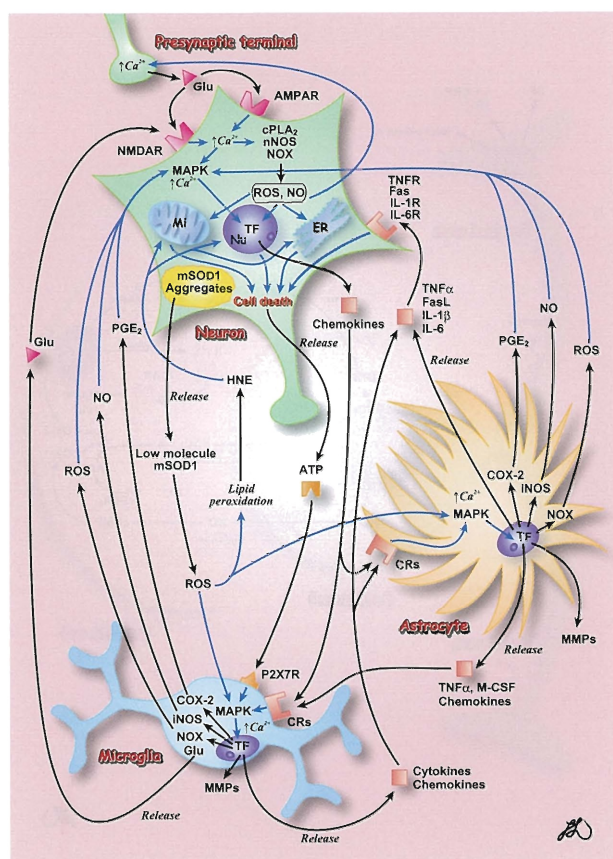


Fig. 5 Schematic diagram of neuroinflammation in familial amyotrophic lateral sclerosis with superoxide dismutase-1 (SOD1) mutation. Mutant SOD1 (mSOD1), produced in the spinal cord anterior horns and brain stem motor nuclei, aggregates in the motor neurons and astrocytes, and also released in the neuropil. Oligomers and protofibrils of mSOD1 generate reactive oxygen species (ROS), which stimulate the neurons, microglia and astrocytes, leading to interactions between these lesional cells via oxidative stress, inflammatory response, and glutamate neurotoxicity, which result in increased intracellular Ca^{2+} levels and consequent activation of proinflammatory cell signaling. These processes may give rise to neuronal death in the lesions.

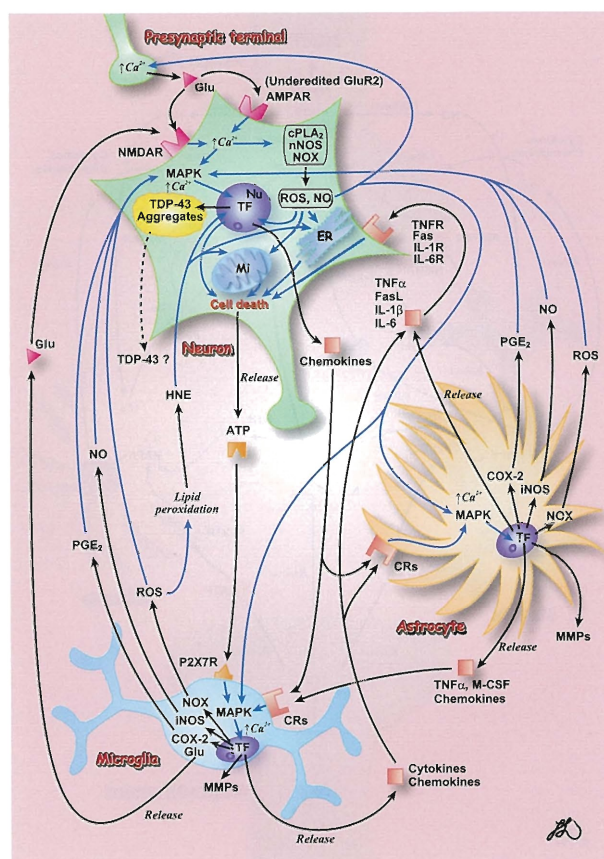


Fig. 6 Schematic diagram of neuroinflammation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Transactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43), produced in the spinal cord anterior horns and brain stem motor nuclei, aggregates in the motor neurons. To date, there is no direct evidence to suggest that TDP-43 might cause motor neuron death. On the other hand, underediting of the glutamate receptor subunit GluR2, exclusively occurring in the motor neurons vulnerable to this disease, is closely relevant to motor neuron death in this disease: interactions between the lesional cells via oxidative stress, inflammatory response, and glutamate neurotoxicity, in association with increased intracellular Ca^{2+} levels, cause activation of proinflammatory cell signaling. These processes may induce neuronal death in the lesions.

する。そして、拡散した NO の作用により、ミクログリアやアストロサイトからのグルタミン酸放出とシナプス後膜の持続的興奮が起こる。このように、ミクログリアとアストロサイトは、協調的に振る舞いながら、疼痛を持続的に増強する。

片頭痛と neuroinflammation

片頭痛の発病機構に関しては、これまで様々な説が提唱されてきた²⁴⁾²⁵⁾。中でも、頭蓋外血管に存在するセロトニン受容体の機能不全説は、最も広く受け入れられている考え方である。この説は、セロトニ

ン受容体作動薬であるトリプタン系薬の治療的有効性によって裏付けられている。

もう一つの有力な考え方は三叉神経血管説と称される²⁴⁾²⁵⁾(Fig. 8)。この説は、次のようにまとめられる。まず、何らかの内的もしくは外的な刺激により脳の硬膜や軟膜の動脈に分布する三叉神経知覚枝(C線維)の軸索終末からサブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、ニューロキニン A といった血管作動性神経伝達物質が放出される

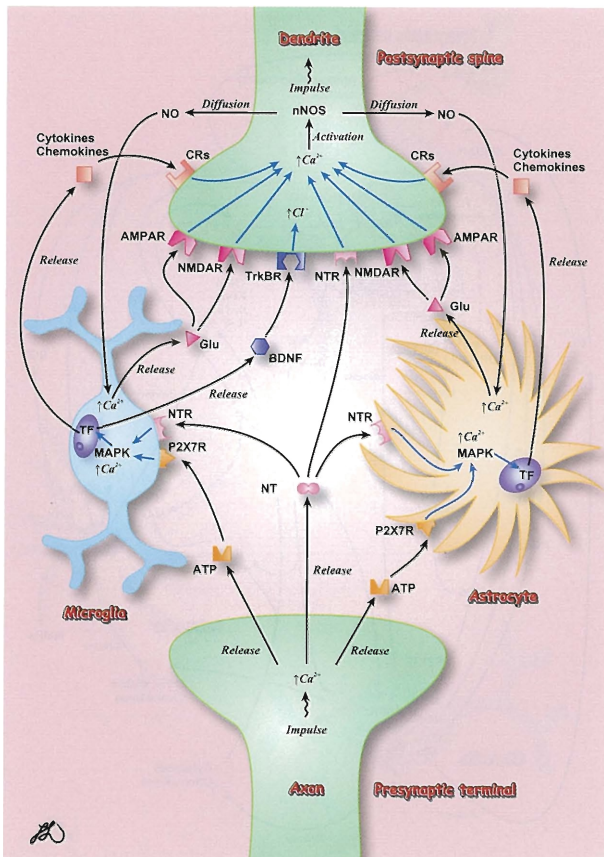


Fig. 7 Schematic diagram of neuroinflammation in neuralgia

When activated by repeated painful stimuli, neurons and glia, participating in synapses of the central nervous system, interact via the mediation of several neurotransmitters and inflammatory mediators released from these cells. These processes are associated with increased intracellular Ca^{2+} levels and consequent activation of proinflammatory cell signaling, which contributes to the maintenance and amplification of neuralgic pain.

と、肥満細胞がヒスタミンを脱顆粒して血管拡張と血漿蛋白滲出による血管周囲浮腫がおこり、軸索反射を介して血管作動性物質が放出され、非感染性炎症が周辺部に波及する。この現象が反復するうちに、神経終末の痛覚閾値が低下するため、弱い刺激でも容易にインパルスが生じるようになる(末梢感作)。そこで、血管作動性物質によりある程度の広がりをもって髄膜の動脈が一旦拡張すると、その拍動が血管壁に分布する知覚線維軸索終末を刺激して強力なインパルスが発生し、三叉神経脊髄路核から視床後腹側核を経て大脳一次知覚野へと伝えられ、拍動性の頭痛として自覚される。これら中枢神経系痛覚路に属するニューロンは、痛み刺激の反復により過敏

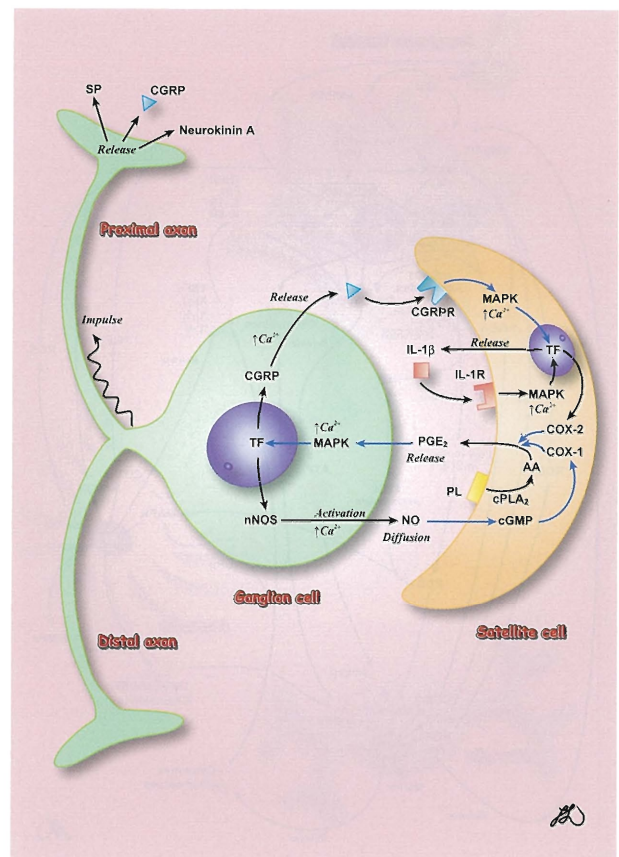


Fig. 8 Schematic diagram of neuroinflammation in migraine

In the trigeminal ganglion, there is a crosstalk between ganglion cells and satellite cells mediated by several neurotransmitters and inflammatory mediators, released from these cells. These processes are associated with increased intracellular Ca^{2+} levels and resultant activation of inflammatory cell signaling, which contributes to the maintenance and amplification of pain during migraine attacks.

性を獲得してゆき、アロディニアを繰り返すようになる(中枢感作)。

三叉神経血管説を支えるもう一つの理論的基盤は、三叉神経節(ガッセル神経節)を構成する神経節細胞(ganglion cells)と衛星細胞(satellite cells)との相互作用である²⁶⁾。神経節細胞と衛星細胞は、それぞれニューロンとシュワン細胞に該当する。両者のうちどちらが先に相手を刺激するのかについては議論のあるところであるが、すでに報告されている観察結果を以下に紹介する。静止状態にある衛星細胞は、他の細胞と同様、低レベルで発現するcPLA₂の働きにより形質膜リン脂質から切り出されたAAを、COXおよびその下流酵素の反応基質として利用し、様々な生理作用を有するPGE₂へ転換している。

衛星細胞はまた、代表的な炎症性サイトカインである IL-1 β を低レベルで恒常的に発現している。一方、神経節細胞は、不活性型の nNOS を恒常的に発現しており、この酵素が何らかの刺激により Ca²⁺ 依存性に活性化すると、大量の NO を産生放出する。NO は細胞膜を透過して周囲に拡散し、衛星細胞に到達する。高濃度の NO に曝露された衛星細胞は、構成型 COX (COX-1) mRNA の発現レベルを上方調節して、PGE₂ の産生放出を増加させ、血流増加や疼痛発生を誘導する (パラクリン機序)。もう一つ注目すべき物質は、CGRP である。CGRP はサブスタンス P やニューロキニン A とともに、三叉神経節の神経節細胞によって産生される神経ペプチドである。CGRP は、片頭痛発作時における内頸静脈血液中濃度の上昇や髄膜疼痛受容体 (nociceptor) 感受性亢進時の分泌量増加を根拠に、頭痛の主たるメディエーターとして位置づけられている。興味深いことに、NO ドナーや IL-1 β を添加した培養衛星細胞のコンディションメディアウムで神経節細胞を培養すると、神経節細胞からの CGRP 産生放出が高まり、その程度は細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇作用を有するカプサイシンによって増強する。CGRP はまた、衛星細胞からの IL-1 β 産生放出を促すため、大量に分泌された IL-1 β がオートクリンならびにパラクリン機序を介してその受容体に結合すると、衛星細胞は誘導型 COX (COX-2) mRNA を誘導し、大量の PGE₂ を産生放出することにより、神経節細胞を刺激する。このように、片頭痛発作時の三叉神経節においては、神経節細胞と衛星細胞との間に交わされる CGRP, NO, IL-1 β , PGE₂ などの生理活性物質のやり取りが、疼痛の持続的増強回路を形成する。

脳梗塞と neuroinflammation

Neuroinflammation はまた、脳梗塞に代表される虚血性脳卒中における関与についても議論されている。とくに、脳梗塞では虚血に陥った脳組織に生じる酸化ストレスが、種々の炎症シグナルやグルタミン酸毒性を誘導することが指摘されている^{27)~29)}。梗塞巣の中心部はコアと呼ばれ、血管閉塞後可急的速やかに血流を再開させる以外に不可逆的な壊死を免れさせる方法はない。これに対し、コアを取り巻く帯状の周辺部はペナンプラと呼ばれ、この領域のニューロンとグリアの間で繰り返される neuroinflammation をいかに制御できるかが、この領域が辿るその後の運命を決定づけるといわれる。

通常、コアは絶対的な酸素欠乏状態にあるため、

脳実質を構成する各細胞 (ニューロン, グリア, 血管内皮細胞および血管平滑筋細胞) のミトコンドリアにおける酸化的リン酸化が遂行不能に陥り、ATP が産生されなくなる。細胞内 ATP の枯渇は、ナトリウムイオン (Na⁺), カリウムイオン (K⁺) および Ca²⁺ の濃度勾配を調節する Ca²⁺-ATPase や Na⁺/K⁺-ATPase などのイオンポンプ機能を停止させる。その結果、細胞内に Ca²⁺ と Na⁺ およびこれに伴う水分が流入するため、細胞体と細胞内小器官は膨化する。このようにして脆弱化したライソゾームから遊離する各種の非特異的な水解酵素群 (エンドヌクレアーゼ, リパーゼ, プロテアーゼなど) は、コアに存在するあらゆる細胞を自己融解へと導く。その後、周囲組織からの血管新生に伴って供給される血液単球由来のマクロファージが、壊死組織を貪食して病巣を空洞化させる。

一方、ペナンプラは相対的な酸素欠乏状態にあるため、状況により多彩な細胞反応が起こる。虚血に対する耐性は細胞によって異なり、ニューロンとオリゴデンドログリアはアストロサイトやミクログリアと比較してより虚血に弱い。ニューロンでは細胞質 Ca²⁺ 濃度上昇を契機に、細胞内 Ca²⁺ 貯蔵庫 (ミトコンドリアと小胞体) から細胞質へ Ca²⁺ が流出してくるため、Ca²⁺ 依存性酵素群 (NOX, nNOS, cPLA₂) の活性化により ROS, NO および AA が産生される。これらの物質は、細胞の主な構成成分である核酸、脂質および蛋白を分子レベルで酸化的に傷害し、各種細胞内小器官を損傷する。ペナンプラでは、ミクログリアおよびアストロサイトはしばしば活性化しており、炎症性遺伝子産物を発現すると同時にグルタミン酸を放出する (Fig. 9)。これらのグリア反応は、神経変性疾患の項で述べた内容に類似しているが、グリアの活性化をもたらす原因は虚血に起因する組織の低酸素ストレスまたは虚血再灌流後の酸化ストレスである点が脳梗塞の特徴である。ペナンプラは、血行動態が不安定なため、容易にコアに組み込まれて梗塞巣を拡大させてしまう危険性を孕んでいるが、神経保護効果のある薬物治療により、ある程度縮小しうるという興味深い事実がある。我々は最近、アンギオテンシン II 受容体 1 型拮抗薬 (ARB) の前投与が、ラット脳梗塞モデルの梗塞巣の縮小とペナンプラにおける cPLA₂ の発現抑制ならびに活性化抑制をもたらすことを報告した³⁰⁾。また、cPLA₂ ノックアウトマウスは健常マウスと比較して、同一条件下で中大脳動脈を閉塞させた場合の脳

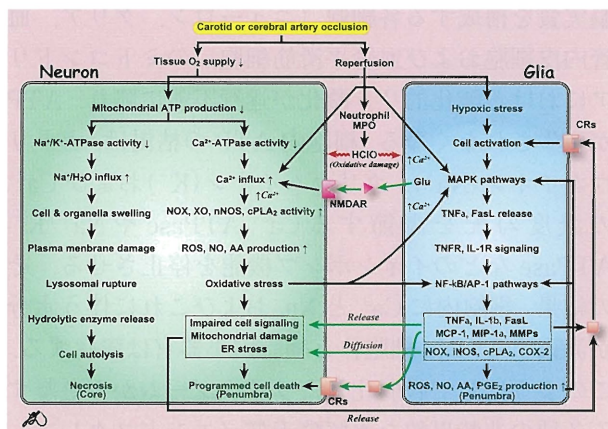


Fig. 9 Schematic diagram of neuroinflammation in ischemic stroke

In the infarcted brain parenchyma, a crosstalk occurs between the neurons and glia via oxidative stress, inflammatory responses and glutamate neurotoxicity, which result in increased intracellular Ca^{2+} levels and activation of proinflammatory cell signaling. These processes may lead to neuronal death.

梗塞巣体積が有意に小さいという³¹⁾。これらの事実
は、cPLA₂の酵素反応による形質膜損傷とその産物
であるAAによるミトコンドリア呼吸抑制が、ペナ
ンプラの予後を左右する重要な因子であることを窺
わせる。

虚血後再灌流による病巣への酸素供給再開は、組
織の荒廃を招く^{26)~28)}。これは以下の機序によって説
明されている。まず、病巣構成細胞では、低酸素ス
トレスにより Ca^{2+} 依存性に活性化して待ち受けて
いるキサンチン酸化酵素(XO)が、酸素の再供給に
より酸化力のある $\cdot\text{O}_2^-$ を大量に産生する。また、再
灌流時に局所の内皮細胞から放出されるIL-8によ
って病巣に集積した好中球は、エラスターゼとミ
エロペルオキシダーゼ(MPO)を産生するが、前者
は細胞外基質作用を有し、後者は酸化力のある次
亜塩素酸(HClO)を大量に産生する。これらの事実
は、虚血後再灌流による組織傷害を緩和するヒント
を与えてくれるであろう。cPLA₂の発現レベルは、
COX-2, iNOSおよびNOXとともに病巣のミクログ
リアやアストロサイトで上昇しているため、局所
でのPGE₂, NOおよびROSの産生量が増加する。
これらのグリアはまた、炎症促進性遺伝子産物の
発現とグルタミン酸の放出を行う。上述の液性
因子群はニューロン毒性を有するため、その産
生放出量制御の可否が、神経保護療法開発の課
題である。

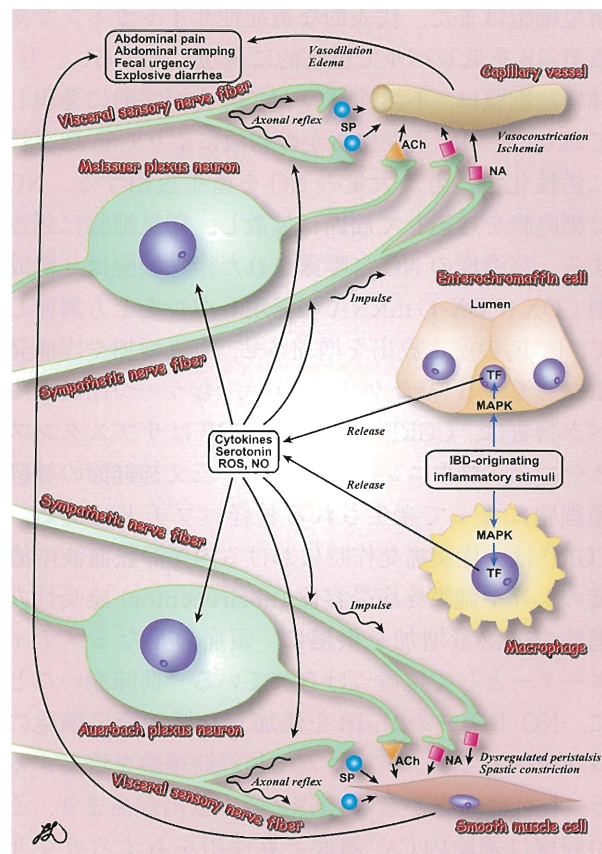


Fig. 10 Schematic diagram of neuroinflammation in inflammatory bowel disease

In the affected intestinal wall, ganglion cells, capillary vessels, enterochromaffin cells, macrophages and smooth muscle cells interact through several neurotransmitters and inflammatory mediators, released from these cells. These processes are associated with increased intracellular Ca^{2+} levels, with resultant activation of proinflammatory cell signaling and occurrence of bowel symptoms.

炎症性腸疾患と neuroinflammation

炎症性腸疾患(IBD)は、粘膜を含む腸管壁に原
発する炎症と定義される^{32)~34)}。代表的なIBDである潰
瘍性大腸炎やクローン病は、潰瘍、瘻孔、内腔狭窄
病変などを形成して腸管機能を著しく損ない、患者
の生活の質(QOL)を低下させる。IBDに伴う組織
破壊の大部分は、病巣に浸潤する炎症細胞の活動に
起因するが、その経過中に併発する neuroinflamma-
tionは病態を修飾し、発作性症候の誘因となる(Fig.10)。

腸管の粘膜下と筋層間には、それぞれマイスナー
神経叢とアウエルバッハ神経叢と呼ばれる自律神経
組織が発達している^{32)~34)}。これらの部位には、アセチ
ルコリン作動性副交感神経節後ニューロンの細胞体
と軸索、ノルアドレナリン作動性交感神経節後

ニューロンの軸索、サブスタンス P 作動性内臓知覚ニューロンの遠位軸索および衛星細胞（シュワン細胞）が存在する。各細胞群には、IBD 病巣に存在する腸管クロム親和性細胞 (enterochromaffin cells) やマクロファージから産生放出されるヒスタミンやセロトニンに加え、炎症性サイトカインに対する多種多様な受容体が発現している。また、活性化したマクロファージは、大量の ROS や NO を放出する。このような炎症活動の高まりに応じて神経組織構成要素から分泌される神経伝達物質が、血管拡張による粘膜浮腫と消化液分泌亢進ならびに平滑筋収縮による腸管蠕動亢進と攣縮を惹き起こすことで、病巣に二次的な打撃を与え、臨床的に攣縮性腹痛、反射性嘔吐下痢、裏急後重などを生じる。

おわりに

本稿では言及しなかったが、neuroinflammation は多発性硬化症やギラン・バレー症候群などの自己免疫疾患にも関わっており、免疫系の異常な活動に触発されたニューロンとグリアの二次的な炎症活動とみなすことができる。これまで述べたように、neuroinflammation が様々な疾患に関与することに疑いの余地はない。Neuroinflammation は、疾患の種類を問わず病勢に少なからず悪影響を及ぼす。従って、疾患の根本原因の除去に加え、neuroinflammation の制御を目的とした治療を併用することは、患者の QOL 向上に貢献するものと期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、技術協力をいただいた刈田瑞穂、竹入英幸、坂寄紀子、村松文章、岩崎秀一および加藤陽一郎の各氏に深謝申し上げます。

Abbreviations:

AA, arachidonic acid; $A\beta$, amyloid-beta peptide; *ACh*, acetylcholine; AGE, advanced glycation end product; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AMPAR, α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxasole-4-propionate receptor; *AP-1*, activator protein-1; *APP*, amyloid precursor protein; αS , alpha-synuclein; *ATP*, adenosine triphosphate; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; Ca^{2+} , calcium ion; *CGRP*, calcitonin gene-related peptide; *cGMP*, cyclic guanosine monophosphate; *COX-2*, cyclooxygenase-2; *cPLA₂*, cytosolic phospholipase A_2 ; *CRs*, cytokine or chemokine receptor; *ER*, endoplasmic reticulum; *FasL*, Fas ligand; *Glu*, glutamate; *HNE*, 4-hydroxy-2-nonenal;

IBD, inflammatory bowel disease; *IL-1 β* , interleukin-1beta; *IL-1 R*, interleukin-1 beta receptor; *IL-6*, interleukin-6; *IL-6R*, interleukin-6 receptor; *iNOS*, inducible nitric oxide synthase; *MAPK*, mitogen-activated protein kinase; *M-CSF*, macrophage-colony-stimulating factor; *Mi*, mitochondria; *MCP-1*, monocyte chemoattractant protein-1; *MIP-1 α* , macrophage inflammatory protein-1alpha; *MMP*, matrix metalloproteinase; *mSOD 1*, mutant superoxide dismutase-1; *NF- κ B*, nuclear factor-kappaB; *NMDAR*, N-methyl-D-aspartate receptor; *nNOS*, neuronal nitric oxide synthase; *NO*, nitric oxide; *NOX*, NADPH oxidase; *NT*, neurotransmitter; *Nu*, nucleus; *PCD*, programmed cell death; *PGE₂*, prostaglandin E_2 ; *PL*, phospholipid; *RAGE*, receptor for advanced glycation end product; *ROS*, reactive oxygen species; *SOD1*, superoxide dismutase-1; *SP*, substance P; *TDP-43*, transactive response DNA-binding protein 43 kDa; *TF*, Transcription factor; *TLR*, Toll-like receptor; *TNF α* , tumor necrosis factor-alpha; *TNFR*, tumor necrosis factor receptor; *XO*, xanthine oxidase

文 献

- 1) Jurgens HA, Johnson RW: Dysregulated neuronal-microglial cross-talk during aging, stress and inflammation. *Exp Neurol* 2010, doi: 10.1016/j.expneurol.2010.11.014, Published online (accessed on Aug 28, 2010)
- 2) 平野朝雄, 富安 斉: 変性疾患。「神経病理を学ぶ人のために」(第4版), pp406-451, 医学書院, 東京 (2003)
- 3) Southwell AL, Patterson PH: Antibody therapy in neurodegenerative disease. *Rev Neurosci* 21: 273-287, 2010
- 4) Shibata N, Hirano A, Kobayashi M et al: Intense superoxide dismutase-1 immunoreactivity in intracytoplasmic hyaline inclusions of familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column involvement. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 481-490, 1996
- 5) 柴田亮行, 小林槇雄: 神経変性疾患における酸化ストレス. *Brain Nerve* 60: 157-170, 2008
- 6) Mrak RE: Neuropathology and the neuroinflammation idea. *J Alzheimers Dis* 18: 473-481, 2009
- 7) Glass CK, Saijo K, Carolina Marchetto M et al: Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 140: 918-934, 2010
- 8) Mattson MP: Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430: 631-639, 2004
- 9) Nahalkova J, Volkman I, Aoki M et al: CD147, a γ -secretase-associated protein is upregulated in Alzheimer's disease brain and its cellular trafficking is affected by presenilin-2. *Neurochem Int* 56: 67-76, 2010
- 10) Coma M, Serenó L, Rocha-Souto BD et al: Trifusil reduces dense-core plaque load, associated ax-

- onal alterations and inflammatory changes, and rescues cognition in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* **38**: 482–491, 2010
- 11) **Tabner BJ, Turnbull S, El-Agnaf OMA et al**: Formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals from A β and α -synuclein as a possible mechanism of cell death in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* **32**: 1076–1083, 2002
 - 12) **Tamagno E, Parola M, Bardini P et al**: β -Site APP cleaving enzyme up-regulation induced by 4-hydroxynonenal is mediated by stress-activated protein kinases pathways. *J Neurochem* **92**: 628–636, 2005
 - 13) **Chung YC, Kim SR, Jin BK**: Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J Immunol* **185**: 1230–1237, 2010
 - 14) **Shibata N, Inose Y, Toi S et al**: Involvement of 4-hydroxy-2-nonenal accumulation in multiple system atrophy. *Acta Histochem Cytochem* **43**: 69–75, 2009
 - 15) **Shibata N, Kakita A, Takahashi H et al**: Increased expression and activation of cytosolic phospholipase A₂ in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* **119**: 345–354, 2010
 - 16) **Shibata N, Kato Y, Inose Y et al**: 4-Hydroxy-2-nonenal upregulates and phosphorylates cytosolic phospholipase A₂ in cultured Ra2 microglial cells via MAPK pathways. *Neuropathology* 2010, doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01139.x, Published online
 - 17) **Kawaguchi M, Shibata N, Horiuchi S et al**: Glyoxal inactivates glutamate transporter-1 in cultured rat astrocytes. *Neuropathology* **25**: 27–36, 2005
 - 18) **Shibata N, Kawaguchi-Niida M, Yamamoto T et al**: Effects of the PPAR γ activator pioglitazone on p38 MAP kinase and I κ B α in the spinal cord of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* **28**: 387–398, 2008
 - 19) **Yang EJ, Jiang JH, Lee SM et al**: Bee venom attenuates neuroinflammatory events and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis models. *J Neuroinflamm* 2010, <http://www.jneuroinflammation.com/content/7/1/69>, Published online (accessed on Aug 25, 2010)
 - 20) **Tsuda M, Inoue K, Salter MW**: Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia. *Trends Neurosci* **28**: 101–107, 2005
 - 21) **Djouhri L, Koutsikou S, Fang X et al**: Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *Neurobiol Dis* **26**: 1281–1292, 2006
 - 22) **Saab CY, Waxman SG, Hains BC**: Alarm of curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev* **58**: 226–235, 2008
 - 23) **Vallejo R, Tilley DM, Vogel L et al**: The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract* **10**: 167–184, 2009
 - 24) **Hamed SA**: The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis* **205**: 15–22, 2009
 - 25) **Cui Y, Takashima T, Takashima-Hirano M et al**: ¹¹C-CPK11195 PET for the in vivo evaluation of neuroinflammation in the rat brain after cortical spreading depression. *J Nuc Med* **50**: 1904–1911, 2009
 - 26) **Capuano A, De Corato A, Lisi L et al**: Pro-inflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine and pathology. *Molecular Pain* 2009, doi: 10.1186/1744-8069-5-43, Published online (accessed on Aug 31, 2010)
 - 27) **Candelario-Jalil E**: Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. *Curr Opin Investig Drugs* **10**: 644–654, 2009
 - 28) **DiNapoli VA, Benkovic SA, Li X et al**: Age exaggerates proinflammatory cytokine signaling and truncates signal transducers and activators of transcription 3 signaling following ischemic stroke in the rat. *Neuroscience* **170**: 633–644, 2010
 - 29) **Ceulemans A-G, Zgavc T, Kooijman R et al**: The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflamm* 2010, <http://www.jneuroinflammation.com/content/71/74>, Published online
 - 30) **Kobayashi T, Kawamata T, Shibata N et al**: Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan reduces cerebral infarct volume and peri-infarct cytosolic phospholipase A₂ level in experimental stroke. *J Neurotrauma* **26**: 2355–2364, 2009
 - 31) **Bonventre JV, Huang Z, Taheri MR et al**: Reduced fertility and postischemic brain injury in mice deficient in cytosolic phospholipase A₂. *Nature* **390**: 622–625, 1997
 - 32) **Michalski CW, Autschbach F, Selvaggi F et al**: Increase in substance P precursor mRNA in noninflamed small-bowel sections in patients with Crohn's disease. *Am J Surg* **193**: 476–481, 2007
 - 33) **Lakhan SE, Kirchgessner A**: Neuroinflammation in inflammatory bowel disease. *J Neuroinflamm* **7**: 37, 2010, doi: 10.1186/1742-2094-7-37, Epub-online
 - 34) **Singh K, Chaturvedi R, Barry DP et al**: The apolipoprotein E-mimetic peptide COG112 inhibits NF- κ B signaling, proinflammatory cytokine expression, and disease activity in murine models of colitis. *J Biol Chem* 2010, doi: 10.1074/jbc.M110.176719, Published online