

多発性硬化症におけるプロスタグランジン E2 合成系の関与

竹内 千仙
女性医学研究者支援室
兼 神経内科

はじめに

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) は中枢神経系に炎症性脱髄を引き起こす疾患であり、その発症には中枢神経の髄鞘蛋白であるミエリンを標的とした自己免疫機序が関与していると考えられている。動物実験においては、げっ歯類にミエリン抗原を免疫することで実験的アレルギー性脳脊髄炎 (Experimental allergic encephalomyelitis: EAE) を発症させることができ、これは MS のモデルとして広く用いられている。一方、末梢の炎症修飾物質であるプロスタグランジン E2 (PGE₂) は、脳内において神経細胞死を増悪させる作用があることが報告されている¹⁾。また、PG 合成阻害薬のシクロオキシゲナーゼ-2 (cyclooxygenase-2: COX-2) 阻害剤が EAE の進行を抑制するとの報告もある²⁾。これらより、MS の病態に PGE₂ が深く関与している可能性が考えられる。

目的

MS の発症および病態の進行における PGE₂ 合成酵素の関与を検討する。野生型および誘導型 PGE₂ 合成酵素遺伝子欠損マウス (membrane PGE synthetase-1: *mPGES-1*^{-/-}) を用いて EAE を作成し、症状の進行および病理組織像を比較検討する。また症状については、ビデオ自動行動解析装置も用いて運動量を定量的に評価し、検討する。

方法

野生型マウス (C57BL/6J) および *mPGES-1*^{-/-} (7~10 週齢、雌) を用い、Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) を抗原として完全フロイントアジュバントとともに免疫し EAE を誘導した。症状については、免疫後より連日症状を観察し、以下の EAE スコアに従って評価した (0: 症状なし、1: 尾の麻痺、2: 正立反射異常、3: 後肢不完全麻痺、4: 後肢完全麻痺、5: 四肢麻痺、6: 死亡)。野生型 EAE、*mPGES-1*^{-/-} EAE とともに免疫後 21 日目に、ビデオ自動行動解析システム (PhenoScan Serise) を用いて歩行距離および速度を自動解析した。35 日目に 0.1M PBS で灌流後 4%パラフォルムアルデヒドで固定し、腰髄サンプルを摘出した。クライオスタットで凍結薄切組織標本を作製し、ヘマトキシリン - エオジン染色で病理組織学的検討を行った。

結果

野生型マウスの EAE 発症率は 100% (n=6) であり、発症日 16.7±4.76 日、最大スコア 3.5±1.18 であった。これに対し *mPGES-1*^{-/-} では、発症率は 75% (n=8)、発症日 15.5±2.26 日、最大スコア 2.13±1.46 であり、反復測定分散分析法では、*mPGES-1*^{-/-} EAE は野生型 EAE に比べ EAE スコアの有意な低下が認められた (p<0.05)。また、21 日目のビデオ自動行動解析では、野生型 EAE に比べ *mPGES-1*^{-/-} EAE では歩行距離が長く、速度も速い傾向にあった。病理組織学的検討では、野生型 EAE に比べ *mPGES-1*^{-/-} EAE では炎症細胞の浸潤が軽度であり、その範囲が限局する傾向を示した。

考察

野生型マウスに比べ *mPGES-1*^{-/-} では、EAE の発症率、発症日に差はなかったが、経過中の EAE スコアは有意に軽症化し、病理組織学的にも炎症所見が軽度であることから、*mPGES-1* から作られる PGE₂ は EAE の重症化を促進する可能性が示された。これは、PGE₂ などの炎症性メディエーターが MS の病態に関与し、症状の増悪に作用している可能性を示唆する。MS は未だ原因不明の難治性神経疾患であり、MS における PGE₂ の作用を検討することは、MS の新たな病態の解明や治療法の糸口となる可能性があると考えられた。また、ビデオ自動行動解析を用いて EAE における運動量の評価を試みたが、これは従来が目視評価に比べ、客観性・再現性に優れ、EAE 症状の評価に有用であることがわかった。

まとめ

MS における PGE₂ 合成系酵素 (*mPGES-1*) の関与を検討し、*mPGES-1* は EAE 重症化に促進的に働くことが分かった。今後は脊髄における COX-2 および *mPGES-1* の発現細胞や PGE₂ 産生量を調べ、EAE 重症化メカニズムを詳細に検討していく予定である。

参考文献

- 1) Takemiya T, Maehara M, Matsumura K, et al. Prostaglandin E2 produced by late induced COX-2 stimulates hippocampal neuron loss after seizure in the CA3 region. *Neurosci Res.* 2006 Sep;56(1):103-10.
- 2) Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, et al. Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2-independent pathway. *Brain.* 2006 Aug;129(Pt 8):1984-92.