

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2581 号

Immunoglobulin directly enhances differentiation of oligodendrocyte precursor cells and myelination.

免疫グロブリンはオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化及び髄鞘化を促進する

李 亜光 (り あこう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は中枢神経系に炎症性脱髄巣が多発し、多彩な神経症状を呈する代表的な免疫性神経疾患である。近年、MS における抗 CD20 抗体治療の有効性が明らかとなり、B 細胞の病態への関与が注目されている。そこで我々は、B 細胞欠損マウスでの cuprizone 脱髄モデルの解析、またマウス脳切片培養系、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte-precursor cell: OPC) 培養の解析を行い、B 細胞と免疫グロブリンが脱髄と再髄鞘化に与える影響を明らかにすることを目的とした。

B 細胞欠損マウスおよび野生型マウスに対し cuprizone を経口投与し、脱髄を誘導、3 週後に髄鞘染色を行い脱髄の程度を解析した。マウス小脳から脳切片培養を作成、lyssolecithin (LPC) を添加し脱髄を誘導し、免疫グロブリン添加培地で 7 日間培養後に再髄鞘化について解析した。また、マウス脳より OPC 単独培養系を作成、免疫グロブリン添加培地で培養し、分化、増殖、髄鞘化に与える影響を解析した。さらに、各 IgG subclass が OPC 分化に与える影響を解析した。

cuprizone を投与した B 細胞欠損マウス群 ( $\mu$  MT) では、野生型マウス群 (WT) と比較して脳梁全体の面積に対する髄鞘化面積が有意に小さく、脱髄が増悪していることが明らかとなった (脳梁髄鞘化面積  $\mu$  MT vs WT=42% vs 55%)。マウス脳薄切培養の解析では、IgG 投与群、IgA 投与群、IgM 投与群いずれの群においても、LPC 単独群と比較して再髄鞘化面積が 2 倍程度増加していた。OPC 単独培養の解析では、免疫グロブリンは OPC の増殖には影響しないが、分化と髄鞘化を促進することが明らかとなった (抗体投与群では対照群と比較して、分化は約 2 倍、髄鞘化は約 1.5 倍に増加していた)。さらに OPC は  $Fc\gamma$ RI と  $Fc\gamma$ RIII を発現しており、両方のレセプターが IgG の作用を媒介することが分かった。

我々の研究により、B 細胞欠損により cuprizone 誘導脱髄が増悪し、B 細胞が脱髄に対し抑制的に作用すること、B 細胞が産生する免疫グロブリンが脱髄からの再髄鞘化を促すことが示された。さらに培養系を用いた解析により免疫グロブリンが OPC に直接作用しその分化と髄鞘化を促進すること明らかとなった。今後、生体内での免疫グロブリンが OPC に与える影響とその詳細な機序を明らかにすることにより、脱髄疾患の新たな治療法につながる可能性のある結果と考えられた。