

令和元年6月17日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07023

研究課題名(和文) 脱髄初期におけるミエリン破壊機構の解明

研究課題名(英文) Myelin disruption in early stages of demyelination

研究代表者

吉田 成孝 (Yoshida, Shigetaka)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：20230740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脱髄は多発性硬化症をはじめとする脱髄疾患のみならず、虚血や外傷後にも生じ、神経軸索と神経細胞自体にも大きな影響を与える。そこで、脱髄初期の変化を明らかにし、脱髄の初期過程を総合的に理解することを具体的な目的とした。野生型とKLK6ノックアウトマウスで、EAEを発症させ、組織学的検討を行った。KLK6-KOマウスのEAEによる症状は野生型に比べると軽症であった。野生型マウスではEAE初期から多数の髄鞘異常構造が認められた。野生型マウスではEAEにより、MMP2とMMP9の発現が増加した。 Cuprizoneによる脱髄の結果、脳梁においてIba1免疫陽性細胞の著大な増加が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脱髄は多発性硬化症をはじめとする脱髄疾患のみならず、虚血や外傷後にも生じ、神経軸索と神経細胞自体にも大きな影響を与える。この最初期にオリゴデンドロサイトおよび髄鞘の変化が認められることを見出したことが、この研究の最大の意義である。これは、脱髄疾患の治療法の創出につながる重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：Demyelination occurs in multiple sclerosis, ischemia and post-injury.

Demyelination affects axons and neural cell bodies. It is important to see changes in early stages of demyelination.

Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) was induced in wild-type and KLK-knockout mice.

KLK6-KO mice showed milder symptoms than wild-type mice. In early stages of EAE, wild type mice showed many abnormal myelins. In wild-type mice, the expressions of MMP2 and MMP6 were increased, which were not observed in KLK-KO. Cuprizone was used to see the changes of microglia in the corpus callosum. The increase of Iba1 immunoreactivity was observed in cuprizone demyelination.

研究分野：神経解剖学

キーワード：脱髄 多発性硬化症 オリゴデンドロサイト

A>>7D>7 >> >>7 A>>7 88
 >>%26&u
 11 +eEUM#0bsN/110
 3#+/As8pb+cb
 87BCK#7S828K10
 b0SGG03c+4B30
 6/880b25aBASCf0
 b0#0#0 EAE&S20 00 20
 0 6 0 0 0bAS0

 00 +0#e7b#b0b0
 b3b0 KLK8 0 KLK60
 K0 KLK8 bEE# 7b6#0
 GbE2A060 G50b#40
 b6b0aGbsc+p0
 cSAK8#0

 00 #0b8b7u0 0Gbc0
 SbGEOISBbES0 SEM b
 0e8ceF3eN#0 S 0

 20 EAE 65b00M0
 b#/BbM4b-sKcBrs#60b0
 0 S 0

 02b00
 11 +b280 EAE eN0 MOG K0 7 S
 00 20 0 0bSu0a
 0 7 SOYGaGb60ed0
 SGGb2c+b6b00
 #80MG00 KS 0
 +60 00 6 0 0 K#b64E0MG0
 00 KS 0
 00 0 #KTK64M#2Ab0
 r 8b6Bb0
 s b00
 0 KLK6 b+b60

 10 2b2
 11 S#b180 0S0
 1bMA1B0S0 6 ? 8 4k70 C57BL/6J ←
 ES ← MOG₃₅₋₅₅ MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK0 Freund &
 V 0 WS Gb 8K 2 0 (a+M 0 8
 experimental allergic encephalomyelitis (EAE) 00 S Gb000
 00KS

 0> 8892sMSu_ 0.2% cupri zone 8KKS0x
 34 46bZWS

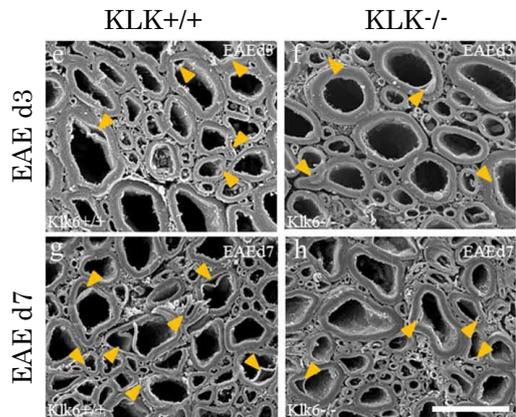
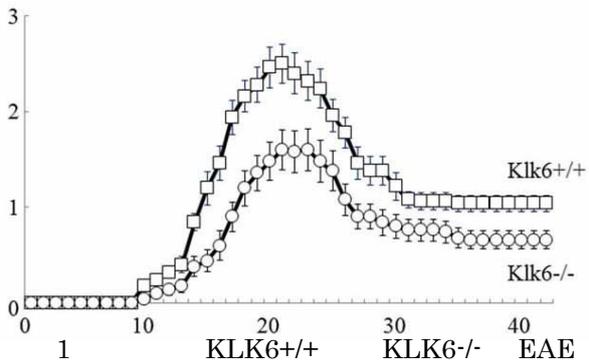
 8> ← medetomi di ne mi dazol am \ butorphanol #28 4% 0
 0WS+ (9vKf 30% 0
 0)8BKSGPK KLK6 / CC1 / Iba1 / MMP9 /#
 88/WS

 8> ← 0.5% 0 0.5% 0 (9°
 GvKS 1% 0Km0q
 2n78500GWS EAE 0 20 0 (MMP)b0 0
 0Z 00KS

 2>%2BY
 8> 50- EAE ¥ & > 0 ^ K / b +: 0 a b Y0
 1 a b 02 0 @ S a _ > | } [K S 0 10 ¥ 0 K 20

KLK6^{+/+} 4#1WS 250
 mSWS 1>

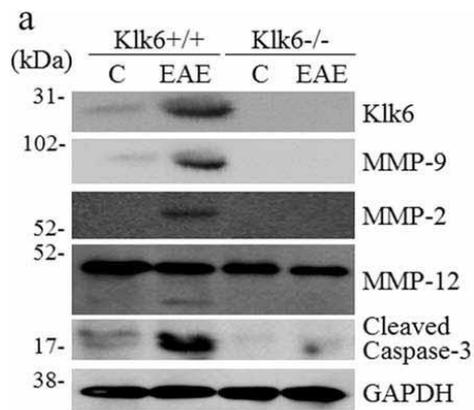
3 ¥ 7 ¥ SEM 504
 98\$40} S bPK KLK6^{-/-} 4ca^ ? WS 2>



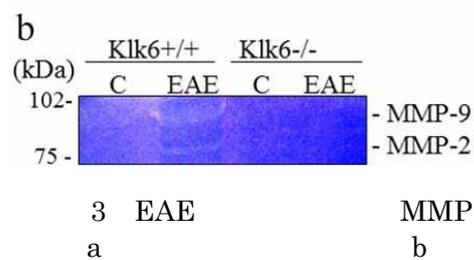
KLK6^{+/+} 50
 78bM40H(07K200I
 S@ KLK6^{-/-} 4ca^ 0bWS
 09K298S400I @

3 2 EAE SEM
 KLK6^{-/-} 4ca^ 2> 7 M 5
 2%8>

(y3A)K(y%TS4i
 I 05 6.
 qKS MMP2 \ MMP9 b
 WZGb)q
 8GWS & W3> G - P K
 KLK6 4- [c MMP b ... c 1
 u } ^ ? WS



88 +93H(0@
 cupri zone Z 0f KS Cupri zone _
 104)z78Z9@
 S & \$1e q +xYf
 cupri zone Z 12 4r9c1)KS@
)z7f 34 4r9c1)KS 34 4l
 Jz7f APP 0bWS
 G4> cupri zone 19f
 3H(0coBWS



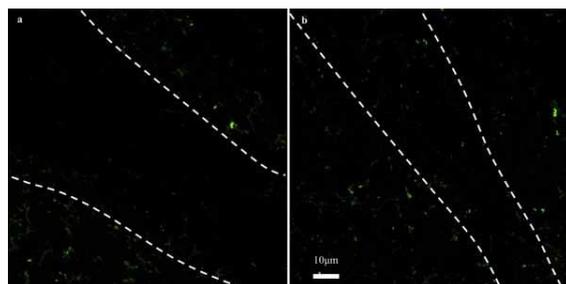
cupri zone Z 0f
 DMSu_ lba1/8S\$
 /WSG+02g0yb--j
 0b\$ & \$te s>

3 EAE MMP
 a b

3 >z\$te ...

7110 3 0

q Nomura T, Bando Y, Nakazawa H, Kanemoto S, Yoshida S. Pathological changes in mice with long term cupri zone administration. *Neurochem Int*, 126, 229-238, 2019.



4 cuprizone34 APP

r Bando Y, Hagiwara Y, Suzuki Y, Yoshida K, Aburakawa Y, Kimura T, Murakami C, Ono M, Tanaka T, Jiang Y-P, Mitrovi B, Bochimoto H, Yahara O, Yoshida S. Kallikrein 6 secreted by oligodendrocytes regulates

the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *GLIA*, 66, 359-378, 2018.

s Nomura T, Bando Y, You H, Tanaka T, Yoshida S. Yokukansan reduces cuprizone-induced demyelination in the corpus callosum through anti-inflammatory effects on microglia. *Neurochem Res.*, 42, 3525-3536, 2017.

01E > 6

37B0 MOG / 00Ms8p00 122 G¥
0W07 2017 " 3 v6k

4> %2))°

(1)%2(,*

%2(0 37

8 Yoshio Bando

d268 □

48 7121□

8 M5

2 □ 8 □ 20344575

%2(058

8 Taichi Nomura

d268□

48□

8M

2 □ 8 □ 70756551

d2 ↓ %2 c %2* b +0l \ 2l 8Z Mvb0Su %2 b x %2BÝ b 7t. _
8Z \ b 013'... _ ö YCvb00 %2BÝ _ 6l M 0b0 x 2l c %2¶ _ l rM