

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

>>%26&bü  
+EELuM#DbsN/00  
3#+/As8pb+cb  
87BCK#7S828K00  
b0SGG03c+4B30  
6/880b25aBASCf0  
b0#00  
0 6 0 0 0bAS0

EAE 8S20 00 20

00 +D#E7b#b0b0  
b3b0  
K0 KLK8 bEE# 7b6#0  
Gbe2A b0G0  
b6b0aG b8c+p0  
cSAK8#0

KLK8 0 KLK60

G50b#40

00 #0b8b7u0  
SbG E0SB bE80  
0E8cE#3EN0

OGb0

SEM b

S 0

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

02b00  
+b280  
00  
0 7 S0xG6G b60ed0  
SGG b2c+ b6b00  
#80MG00  
+60 00 6 0 0 K#b64E0MG0  
00 KS 0  
00 0 #KT#G4M#2Ab0  
r 8b6Bb0  
s b00  
0 KLK6 b+b60

EAE cN0  
20 0

MOG K0  
0bSuDu

7 S

KS 0

10 2b2  
+ S b180  
10bMA180S0  
ES < MOG<sub>35-55</sub> MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK0 Freund 0  
V # WS G b 0 2 # (a+M 0 8  
experimental allergic encephalomyelitis (EAE) 0 S G b 0 0 0  
00KS

6 ? 8 4k70 C57BL/6J ←

0.2% cupri zone 8KKSx

>> ← medetomi di ne mi dazol am \ butorphanol #28  
WS+ (9vKf  
B) 8BKSGPK  
8#/WS

KLK6 / CC1 / Iba1 / MMP9 /#

30% B\_

>> ← 0.5% 0 1% 0 Km0q  
GvKS  
2n78549GWS  
EAE #  
0Z

0.5% PPF (9°

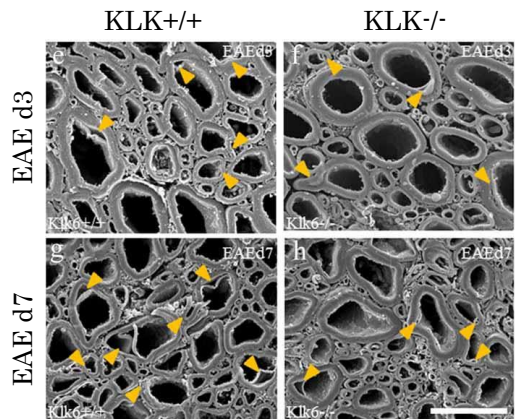
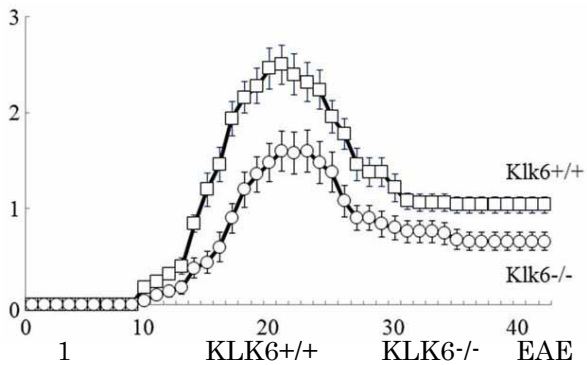
20 0 (MMP) b0 0

>>%2BY  
>> 5E-  
1 a b 02

EAE ¥ & > 0 ^ K / b +: 0 a b Y0  
@ S a \_ > | } [ K S 0 10 ¥ 0 K 20

KLK6<sup>+/+</sup> 4#1WS 250  
 mSWS 1>

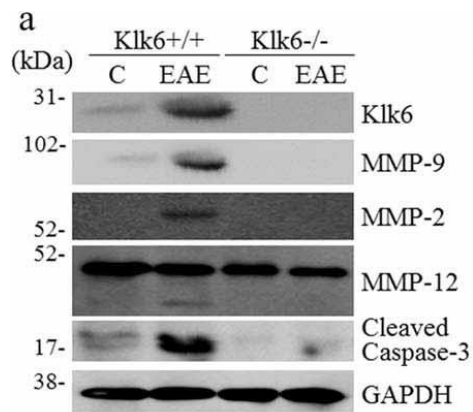
98\$4@} S bPK KLK6<sup>-/-</sup> 3 ¥ 7 ¥ SEM 504  
 ? WS 2>



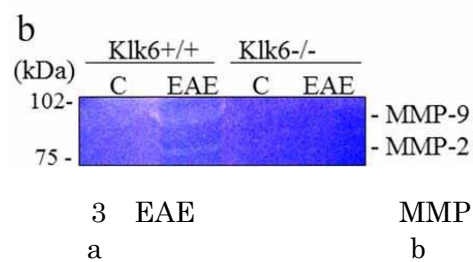
KLK6<sup>+/+</sup> 3  
 78bM40H(07K200I  
 S@ KLK6<sup>-/-</sup> 4Gbd0bWS  
 09K298S400I @

2 EAE SEM  
 KLK6<sup>-/-</sup> 2> 7 M 5  
 2%8>

MMP b\$ \ EAE  
 MMP2 \ MMP9 b  
 & W3> G - P K  
 [ c MMP b ... c 1  
 u } ^ ? WS



cupri zone Z 93H(0@  
 KS Cupri zone \_  
 cupri zone Z 12 4r9c1)KS@  
 34 4r9c1)KS  
 APP 0bWS  
 cupri zone 19c  
 3H(0co0GWS

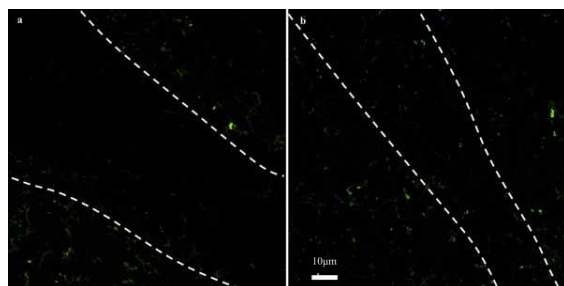


cupri zone Z 00  
 lba1 / 8S\$  
 /WSG+02g0yb--j  
 & \$te s>

3 > \$te ...

3 □

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 □

48 712 □

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