

「髓鞘形成におけるカリクレイン6の機能解析」

研究者名：田中 達英
所属・役職：助教

共同研究者：

番号： H23-T-1-12	研究分野 医学系研究領域 (基礎医学)	研究キーワード 髓鞘、オリゴデンドロサイト、 プロテアーゼ、カリクレイン6
-------------------	---------------------------	---------------------------------------------

背景・目的

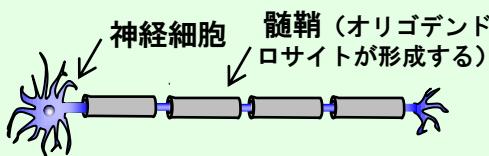
多発性硬化症に代表される脱髓疾患の病因は現時点では不明であり、その根治療法は存在しない。脱髓を起こした髓鞘の再生能は著しく低いことが脱髓疾患に対する治療を困難にしている原因である。そのため、脱髓疾患に対する有効な治療薬を開発するためには、なぜ再髓鞘化が起こりにくいのか、という問題を解決しなければならない。これまで申請者は、脱髓時または再髓鞘化時においてプロテアーゼの一種、カリクレイン(KLK)6が重要な役割を担っていることを明らかにしている。そこで、本研究では、KLK6-KOマウスを作成し、髓鞘形成におけるKLK6の役割を明らかにすることを目的とした(図1)。

研究の成果

野生型(WT)およびKLK6-KOマウスにおいて、化学脱髓モデルで脱髓を誘導した際の髓鞘関連因子の分子挙動を免疫組織化学的手法、生化学的手法を用いて検討した。その結果、KLK6-KOマウスにおいて髓鞘構成因子MBP(myelin basic protein), CNPase(2', 3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase)の発現量は脱髓誘導時ではWTと同程度減少するものの、化学薬剤を除去して再髓鞘化を誘導するとWTよりもその発現回復がより顕著であった(図2)。これは、KLK6-KOマウスの方がWTよりも再髓鞘化が亢進することを示唆している。また、最近になり申請者はこのKLK6-KOマウスにおいて興味深い実験結果を得た。つまり、再髓鞘化過程においてKLK6-KOマウスではWTと比べてミクログリアの貪食能が亢進し、さらに神経栄養因子であるBDNFの発現量が上昇した。

将来展望

本研究で用いる脱髓モデルは脱髓の進行とともに脱髓病巣部にミクログリアが集積し、再髓鞘化時期にわたって様々な炎症性サイトカインや神経栄養因子を産生することが知られている。これらのことから、ミクログリアによるこうした組織保護因子の産生が髓鞘再生にとって重要であることが考えられる。すなわち、申請者の実験結果はKLK6がミクログリアの活性化を阻害し、髓鞘再生への移行を遅延させている可能性が示唆されたわけである。今後、KLK6のミクログリアへの関与も含め、再髓鞘化過程におけるKLK6を介した分子機序の解明を試みたい。



脱髓時にカリクレイン6が発現↑

脱髓や髓鞘再生に関与？

カリクレイン6ノックアウトマウスで検討

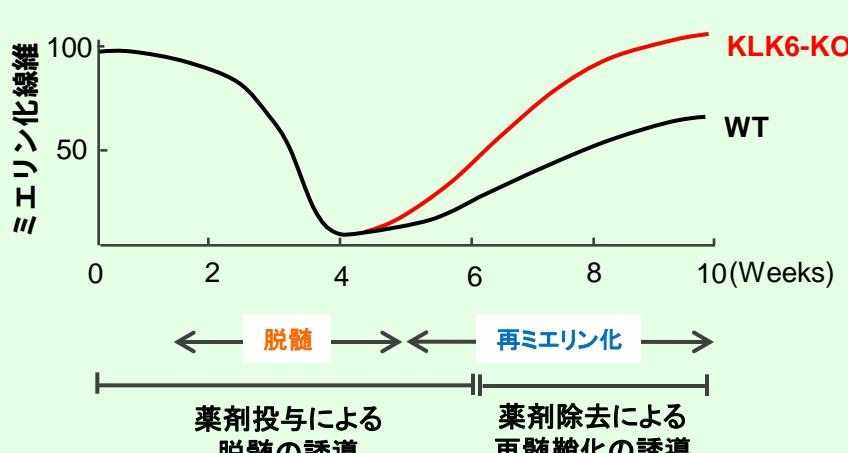


図1

図2