

ミノサイクリンはミクログリアの活性化を抑制することによって 浸透圧性脱髄症候群を予防する

ポイント

・低ナトリウム(Na)血症は電解質異常の中でも最も頻度が高く日常診療でもよく遭遇する疾患である。重度の低Na血症で中枢神経症状を呈する場合は死亡する例もあるため高張食塩水の静脈内投与で血清Na濃度が上昇するよう治療する。浸透圧性脱髄症候群(ODS)は、その低ナトリウム(Na)血症治療時の合併症で、血清Na濃度が急速に上昇することによって発症し、ヒトにおいては脳内の橋でよく認められるため橋中心髄鞘崩壊(CPM)と呼ばれる脱髄疾患である。ODSは一旦発症するとしばしば致命的になる重篤な疾患で有効な治療法は未だ存在しない。

・血清Na濃度の急速な上昇によって発症するODSラットモデルを作成し、抗生物質として広く使用されているミノサイクリンがODSを予防に有効であることが示された。

・その機序として、ミノサイクリンは、浸透圧性脱髄早期に認められるミクログリアの炎症性サイトカイン発現を抑制することによって脱髄の発症・進展を防止し、ケモカイン、細胞外マトリックスプロテアーゼ発現を抑制することでミクログリアの脱髄部への移動・集積を抑制することが示された。

・ミノサイクリンは現状では治療法が存在しないODSに対する新たな治療ストラテジーとなる可能性が示唆された。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・祖父江元教授)糖尿病・内分泌内科学 大磯ユタカ教授、梶村益久助教、鈴木陽之大学院生らの研究グループは、名古屋大学環境医学研究所 脳機能分野の研究グループと共同で、ミノサイクリンがミクログリアの活性化を抑制することによって浸透圧性脱髄症候群を予防することを発見した。この成果は、米国腎臓学会(Journal of American Society of Nephrology)12月号に掲載され、Editorialに取り上げられた。

浸透圧性脱髄症候群(ODS)はヒトにおいては橋中心髄鞘崩壊(CPM)に代表される中枢性の脱髄疾患であり、多くの場合低ナトリウム血症の治療時に血清ナトリウム濃度が急速に補正されることによって生じる重篤な合併症である。ODSは一旦発症すると治療法はなく、脱髄発症・進展の予防や脱髄再生などの治療法が期待されている。

研究グループは血清ナトリウムの急速補正後ミクログリアが脱髄病変に集積し炎症性サイトカインを発現することを見出している。一方、ミノサイクリン(MINO)はミクログリ

アの活性化を抑制することによる神経保護的な役割が報告されている。本研究で ODS に対する MINO の効果を解析した。

MINO は神経症状を著明に改善させた。また MINO は浸透圧性脱髄早期に認められるミクログリアの炎症性サイトカイン発現及びミクログリアの脱髄部への移動・集積を抑制することが示された。

本研究の結果から MINO は浸透圧性脱髄発症・進展を防止することが示され、現状では治療法が存在しない ODS に対する新たな治療ストラテジーとなる可能性が示唆された。

1、背景

浸透圧性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome; ODS) はヒトにおいては橋中心髄鞘崩壊(CPM)に代表される中枢性の脱髄疾患であり、多くの場合低ナトリウム血症の治療時に血清ナトリウム濃度が急速に補正されることによって生じる重篤な合併症である。ODS の病態において、血液脳関門の機能異常やミクログリアが脱髄部に集積することが報告されているがその詳細は明らかではなく、また臨床においては ODS の発症を予防する唯一ともいえる方法として血清ナトリウムの補正速度を 24 時間で 10mEq/L 以内にするよう緩徐な補正法が推奨されているが、実際その速度以下でも ODS は発症することもある。

今までの我々の検討から、ODS モデルにおいて低ナトリウム血症の急速補正後の約 2 日後の早期で神経学的症状が急速に増悪するが、その数日後神経症状が増悪する速度が低下することに注目し経時的な検討を施行した結果、ナトリウム補正 2 日後に脱髄部に集積するミクログリアは活性化しているのに対し、ナトリウム補正 5 日後の脱髄完成期にはミクログリアの活性化はほとんど認められなかった。以上よりミクログリアの活性化を抑制し神経保護的な役割が報告されている MINO の用量及び時間依存性の神経障害改善効果を検討した。また脱髄の組織学的解析を経時的に施行し、各種炎症性サイトカイン・ケモカイン・細胞外マトリックスメタロプロテアーゼの遺伝子発現及び免疫組織化学法による細胞特異的タンパク発現を解析し、以下の研究成果を得た。

2、研究成果

- ・ MINO は用量依存性に神経症状を著明に改善させ、また有効な投与時間幅の広範性も認められた。

- ・ MINO は急速補正後の血液脳関門の破綻を防止しなかったにも関わらず補正後早期の脱髄を軽減した。

・補正後早期のミクログリアの炎症性サイトカイン IL-1 β 、TNF α 、iNOS 及び IL-6 の発現を抑制した。また MINO は脱髄部でのミクログリアのケモカイン MCP-1、細胞外マトリックスメタロプロテアーゼ MMP12 の発現を抑制した。

・MINO はミクログリアの活性化、炎症性サイトカインの発現を抑制することによって脱髄の発症・進展を防止し、またケモカイン、細胞外マトリックスメタロプロテアーゼの発現を抑制することで脱髄部へのミクログリアの集積を抑制していると考えられた。

3、今後の展開

本研究の結果、MINO はミクログリアの活性化を抑制することによって浸透圧性脱髄症候群の発症・進展を予防することが明らかとなった。

研究グループは名古屋大学生命倫理委員会の認可を受け既に臨床研究を開始し、SIADH (バソプレシン分泌過剰症) 治療時の MINO 投与の有効性及び安全性について検討を行っている。