



報道各社 御中

2025年4月14日

学校法人自治医科大学

脳病変に分泌されるコラーゲンが再生を阻害することを発見 —脳梗塞や多発性硬化症の治療法開発につながる研究成果—

本学研究者情報

解剖学講座組織学部門・講師・山崎礼二

発表のポイント

- 脳梗塞や多発性硬化症患者の病理組織を用いた解析により、一部の病変部位ではコラーゲン線維が大量に分泌されていることがわかりました。
- 病態モデルマウスを用いた解析から、もともとは血中を流れている単球が病態時に脳内に流入してマクロファージとなり、I型コラーゲンを分泌することを発見しました。
- 脳の病変部位に存在するI型コラーゲンが運動機能回復や組織再生を阻害することを明らかにしました。

概要

自治医科大学医学部解剖学講座組織学部門の山崎礼二講師、大野伸彦教授らは、脳梗塞や多発性硬化症の患者脳組織を用いて一部の病変部位に大量のコラーゲン線維が沈着していることを明らかにしました。また、病態モデルマウスを用いた解析から、本来は脳内には存在せずに血中を流れる単球が、脳内に流入してコラーゲン線維を構成するI型コラーゲンを分泌することを発見しました。さらに、脳の白質障害部位に存在するI型コラーゲンが病態モデルマウスの運動機能回復や組織再生を阻害することを発見しました。今後、白質の再生阻害機構に着目した脳梗塞や多発性硬化症に対する新たな治療法開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2025年4月13日に英国科学誌「Cell Death & Disease」に掲載されました。

発表内容・詳細

【研究の背景】

動脈硬化や脳血流障害によって引き起こされる脳血管障害は再発率も高く、寝たきりの主要な原因です。特に、脳梗塞による後遺症では麻痺だけでなく、認知症の発症リスクも高める要因となりますが、予後の改善は困難なことが知られています。また、代表的な脱髄性疾患^(注1)である多発性硬化症では髄鞘の脱落に伴い、運動麻痺や感覚障害が見られる神経難病として知られています。脳梗塞に伴う脳虚血^(注2)や多発性硬化症では、脳の白質^(注3)が障害されるという共通点が存在します。

脳白質は通常、障害後にグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイト^(注4)によって再生が行われますが、病態に応じて再生が阻害されることが予後の悪化に繋がります。しかしながら、白質の再生阻害機構については未だに不明な点が存在します。そのため、白質の再生阻害因子を同定することは、新たな治療法開発への突破口となることが考えられます。我々のこれまでの研究で、白質の再生が阻害される病態モデルマウスでは病態早期にⅠ型コラーゲン^(注5)が病変部位に分泌されていることを見出していました。そこで、Ⅰ型コラーゲンが白質の再生阻害に関与していると仮説をたて、本研究を遂行しました。

【研究成果の詳細】

本研究チームは、まず脳梗塞や多発性硬化症の患者脳組織病変にコラーゲン線維が存在するかを調べるために、ヒトの脳組織を用いた解析を実施しました。これらの病理組織解析から、多発性硬化症の患者生検組織^(注6)では一部の白質障害領域に大量のコラーゲン線維が沈着していることが明らかになりました。また、脳梗塞の患者病理組織内の白質障害領域でも同様にコラーゲン線維やコラーゲンの凝集体が観察されました(図1)。

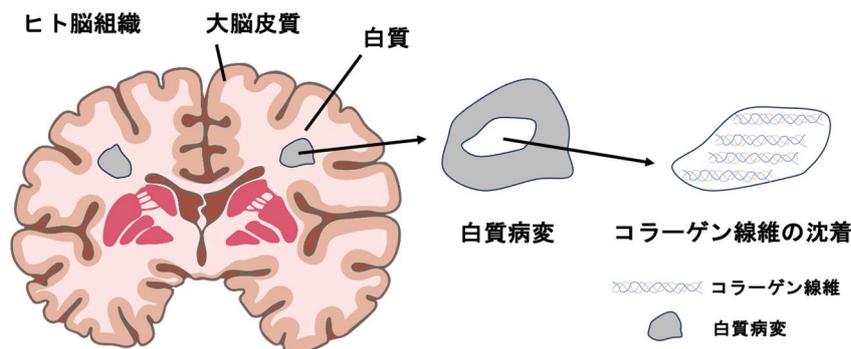


図1 ヒト脳組織を用いた解析

脳梗塞や多発性硬化症の患者脳組織における一部の白質病変に大量のコラーゲン線維が沈着していることが明らかになった。

次に、2種類の白質障害モデルマウスを作製し、解析を行いました。まず、強力な血管収縮剤であるエンドセリン1 (ET1) をマウスの内包^(注7)白質に注入することで、白質梗塞モデルマウスを作製しました。この白質梗塞モデルマウスでは白質の再生が阻害され、運動機能回復や組織再生は見られません。このモデルマウスの病変部位を電子顕微鏡に

よって詳細に観察したところ、コラーゲン線維が分泌されていました。次に、コラーゲン産生細胞の同定を試みました。興味深いことに本来は脳内に存在せず、血中を流れる単球^(注8)と呼ばれる免疫細胞が病態時に脳内に流入してマクロファージに分化し、コラーゲン線維を構成するⅠ型コラーゲンを分泌することを発見しました。また、分泌されたコラーゲンは病変部位に集積するミクログリア^(注9)やマクロファージによって貪食されて除去されることも見出しました。

次に、Ⅰ型コラーゲンが白質障害後の運動機能回復や白質の再生を阻害するかを調べるために、界面活性剤であるリゾレシチンをマウスの内包白質に注入する白質障害モデルマウス^(注10)を使用しました。この白質障害モデルマウスでは通常、内包白質の障害後に一過性の半身麻痺が見られ、その後に白質の再生が自然に誘導されて、運動麻痺が回復します。しかし、リゾレシチンにⅠ型コラーゲンを混合してマウスの内包白質に注入したところ、運動機能回復が阻害されることが分かりました。さらに詳しく組織をみると、白質の再生を担うオリゴデンドロサイトの分化が障害され、脳の組織再生が阻害されていることが明らかになりました(図2)。

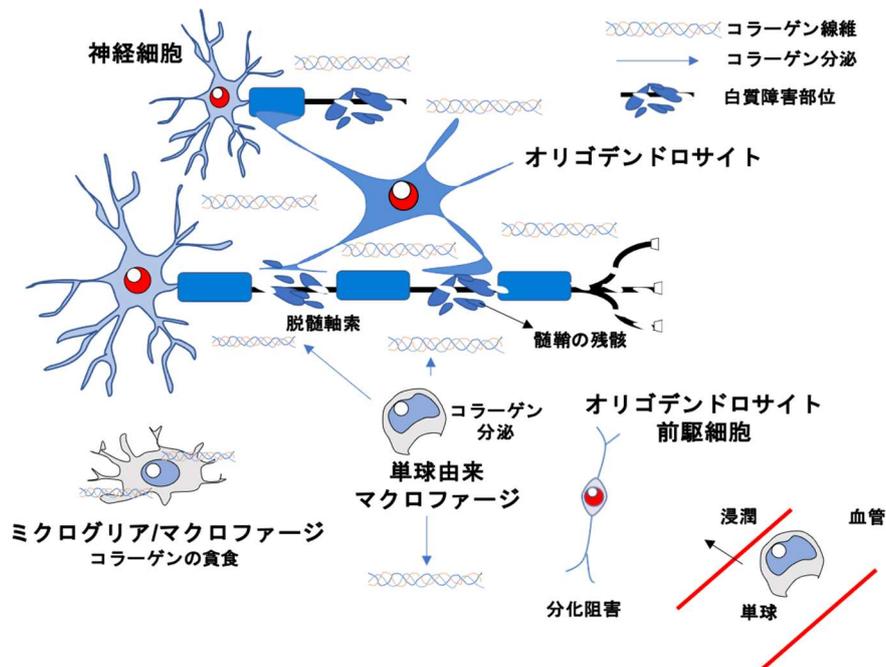


図2 本研究の発見の概要

白質障害に伴い、末梢血から単球が病変部位に流入し、Ⅰ型コラーゲンを分泌する。分泌されたコラーゲンはミクログリア/マクロファージ系の細胞によって貪食されることで除去される。しかしながら、除去しきれずに残存したⅠ型コラーゲンがオリゴデンドロサイトの分化を阻害して、脳の組織再生及び運動機能回復を阻害する。

【今後の展望】

本研究成果から、白質障害病変では単球由来のマクロファージが脳内に流入し、Ⅰ型コラーゲンを分泌すること、分泌されたⅠ型コラーゲンが脳白質の再生を阻害し、運動機能の回復を妨げていることが示されました。今後はより詳細な再生阻害メカニズムを明らかにすることで、脳梗塞や多発性硬化症をはじめ、白質障害を伴う疾患に対する新たな治療法開発への展開が期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学研究費助成事業(JP20K15834, JP20KK0170, JP21H04786, JP23K14432, JP23K09773)、日本医療研究開発機構 (AMED) 脳神経科学統合プログラム「白質障害に伴う再ミエリン化阻害機構の解明」(JP24wm0624321)、AMED 脳とこころの研究推進プログラム「日本ブレインバンクネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発」(JP21wm0425019)、ムーンショット型研究開発事業 (JP24zf0127012)、NPO 法人イノベーション創薬研究所、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人小林財団、公益財団法人大和証券ヘルス財団、公益財団法人上原記念生命科学財団、日本ブレインバンクネットの支援によって実施されました。

論文情報

雑誌 : Cell Death & Disease

論文タイトル : “Type I collagen secreted in white matter lesions inhibits remyelination and functional recovery”

著者 : Reiji Yamazaki* (責任著者) , Morio Azuma, Yasuyuki Osanai, Tom Kouki, Takeshi Inagaki, Akiyoshi Kakita, Masaki Takao, Nobuhiko Ohno

DOI: 10.1038/s41419-025-07633-w

<https://www.nature.com/articles/s41419-025-07633-w#citeas>

用語解説

(注1) 脱髄性疾患

情報を伝えるための神経細胞の突起である軸索を取り巻いている髄鞘と言われる構造物が障害される神経の病気です。脱髄性疾患では運動麻痺や感覚障害などの症状が見られます。

(注2) 脳虚血

血管が閉塞するなどの原因で、脳を栄養する血流が不足した状態です。障害を受けた脳領域に対応して、様々な症状が見られます。

(注3) 白質

脳や脊髄の中で、軸索と周囲を取り巻く髄鞘から成る有髄神経線維が束となって多数走行している領域です。髄鞘が脂質に富んだ構造であるため、肉眼で白く観察されることから白質と呼ばれています。

(注4) オリゴデンドロサイト

中枢神経系のグリア細胞の一種で、軸索周囲に髄鞘を形成し、軸索に沿った刺激の伝導速度を高める役割を担っています。

（注5）I型コラーゲン

通常は皮膚や骨、腱などに多く存在する細胞外成分で、組織に強靭さを付与する役割を持つタンパク質です。

（注6）生検組織

病理検査に用いるために、患者の病変部位から摘出された組織です。

（注7）内包

白質の一部で、体の運動機能を制御する有髄神経線維が集まっています。

（注8）単球

骨髄で生成された後に血中を流れる免疫細胞です。血中を流れる単球は、各組織内に入り、マクロファージに分化します。マクロファージは組織の中で異物の貪食や免疫機能に重要な役割を担うことが知られています。

（注9）ミクログリア

中枢神経系のグリア細胞の一種で、脳内で免疫機能を担う細胞です。異物の貪食だけでなく、さまざまなサイトカインを分泌するなど幅広い機能を持つことが知られています。

（注10）リゾレシチンをマウスの内包白質に注入する白質障害モデルマウス

研究代表者の山崎講師がアメリカ留学中に独自に開発した病態モデルで、一過性の半身麻痺が見られ、その後組織再生と共に運動機能が回復するユニークなモデルです。

問合せ先

（研究に関すること）

学校法人 自治医科大学 医学部

解剖学講座組織学部門 講師 山崎 礼二（ヤマザキ レイジ）

TEL: 0285-58-7314

Email: ryamazaki@jichi.ac.jp

（報道に関すること）

学校法人 自治医科大学 大学事務部研究推進課

TEL: 0285-58-7550

E-mail: shien@jichi.ac.jp

