

神経系のバリアーと自己免疫性神経疾患

山口大学医学部脳神経病態学（神経内科） 神田 隆

微小循環系は循環器系の最終目的である物質交換のなされる場である。血液成分から組織への必要物質の移行と老廃物の回収を円滑に行うため、多くの臓器の微小血管系の血管内皮細胞は有窓であるが、特定の部位においては微小循環構成内皮細胞は隣接する細胞間で tight junction を構成し、物質の自由な往来を制限している。これを blood-tissue barrier といい、blood-testis barrier, blood-retinal barrier など多数の barrier system が存在する。なかでも神経系における barrier system は、脳および末梢神経の内部環境を維持する上で極めて重要であり、血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)、血液神経関門(blood-nerve barrier; BNB)がそれにあたる。BBB、BNB の本体はそれぞれ、脳および末梢神経神経内膜の微小血管を構成する内皮細胞である。

"Barrier"という語感からはただ単に物質の透過を妨害する装置という印象を受けがちであるが、たとえば中枢神経系で多量を必要とする glucose をとってみると、BBB は D-glucose のみを特異的に血管内から中枢神経実質へと移送し、その光学異性体である L-glucose に対する透過性はほとんど 0 に等しい。この選択的な D-glucose の吸収は、BBB 構成内皮細胞に局在する glucose transporter type 1 が司っており、このような選択的物質透過は glucose 以外にも多数の物質で観察される。従って、BBB、BNB は単なる障壁ではなく、神経系に対する物質透過を選択するシステムととらえるのが妥当と考えられる。

BBB、BNB はさらに、神経系での免疫現象の場の一つであることが最近明らかになってきた。たとえば、多発性硬化症(MS)は中枢神経系髄鞘を標的とする自己免疫疾患であるが、病的 T 細胞の脳内侵入・増殖は BBB の存在を抜きに議論ができない。かつては臨床の現場で BBB、BNB の破綻・修復が意識にのぼることはほとんどなかったものと考えられるが、近年急速に普及した MRI は、MS の早期診断や活動性の評価を可能とし、“BBB の破壊”という現象を簡単に我々の前に提示してくれるようになった。MS における BBB 破壊や Guillain-Barre 症候群、CIDP における BNB 破壊は、単に脱髄性炎症に引き続いて現れる二次的な現象ではなく、神経実質内の免疫現象を調節する interface の破綻であり、その分子メカニズムの解明は免疫性神経疾患の画期的かつより効率的な治療法の開発に直結する。また、バリアーを越える drug delivery のシステムの開発は神経変性疾患の新規治療法の確立に道を開くものである。

【文献】

Kanda T et al.: Interleukin-1 β up-regulates the expression of sulfoglucuronosyl paragloboside, a ligand for L-selectin, in brain microvascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 92: 7897-7901, 1995.

Kanda T et al. Sera from Guillain-Barre patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. Neurology 60: 301-306, 2003.

Hori S et al.: Selective gene silencing of rat ATP-binding cassette G2 transporter in an in vitro blood-brain barrier model by short interfering RNA. J Neurochem 93: 63-71, 2005.