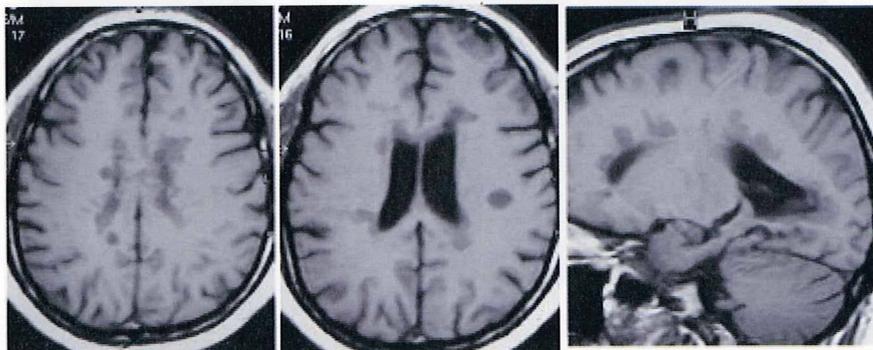
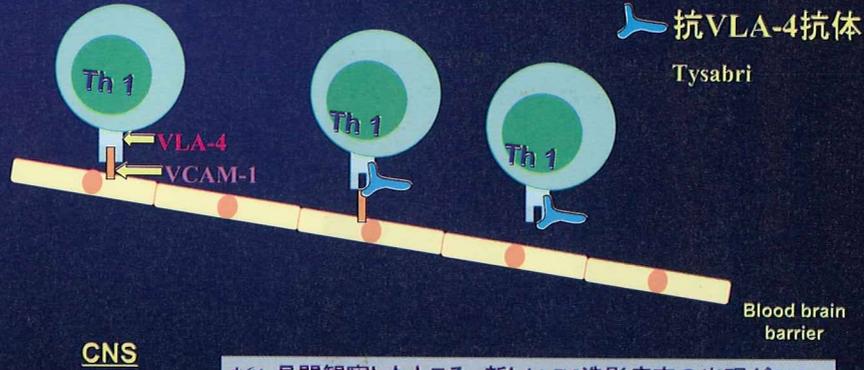


T1 black holes (T1 hypodensity)は、軸索まで強い障害が起こっていることを示唆する。



活性化したT細胞は細胞接着分子(VLA-4)を介して血管内皮に結合する。

VLA-4抗体(Tysabri)はMSの予後を改善するが、重篤な副作用(PML)のため中断。



*6ヶ月間観察したところ、新しいGd造影病変の出現が90%抑制された!!

*臨床的な再発回数は50%抑制された。

N. Engl. J. Med. 348:15-23, 2003

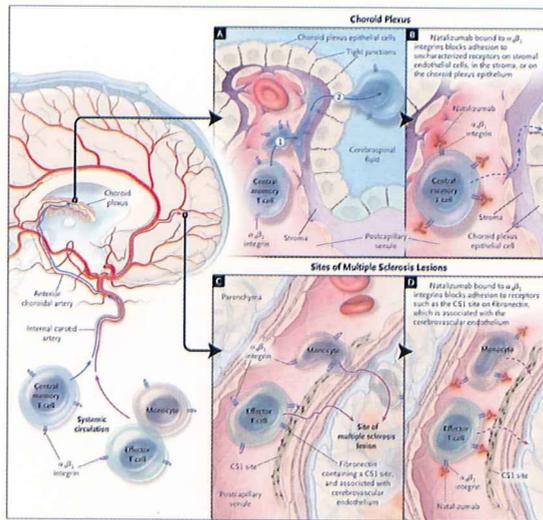


Figure 1. Effects of Natalizumab on the Movement of Mononuclear Cells to the Central Nervous System.

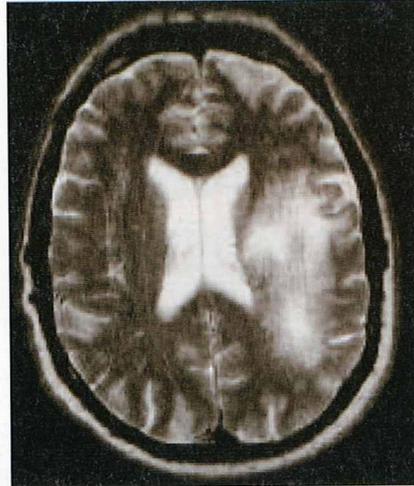
Several subtypes of mononuclear cells (central memory T cells, effector memory T cells, and activated monocytes) enter the central nervous system through the internal carotid artery and travel to distinct compartments by different routes. Central memory T cells proceed through the anterior choroidal artery into the cerebrospinal fluid (CSF) and through the choroid plexus in two stages. Initial extravasation occurs through the choroid plexus postcapillary venules into the stroma, and cells then migrate through the tight junctions of the choroid plexus epithelium into the CSF. These CSF central memory T cells carry out immune surveillance of the central nervous system. Activated effector memory T cells and monocytes travel through the interstitial circulation and extravasate within inflamed multiple sclerosis lesions, across the blood-brain barrier. These cells mediate pathogenic inflammation in multiple sclerosis lesions. All these cell types express $\alpha_4\beta_1$ integrins on the cell surface; transport both to the CSF and into the lesions of multiple sclerosis is suppressed when natalizumab binds and inactivates the integrin molecule. The endothelial binding partner for $\alpha_4\beta_1$ integrin has not been conclusively identified, either in the choroid plexus or in the inflamed vessels of multiple sclerosis lesions. (Updated September 14, 2007.)

HOME / BUSINESS / HEALTHCARE

Two more Tysabri patients develop brain disease, Biogen Idec says The Boston Globe

By Todd Wallack
Globe Staff / July 31, 2008

[Email](#) | [Print](#) | [Single Page](#) | [Text size](#) - +

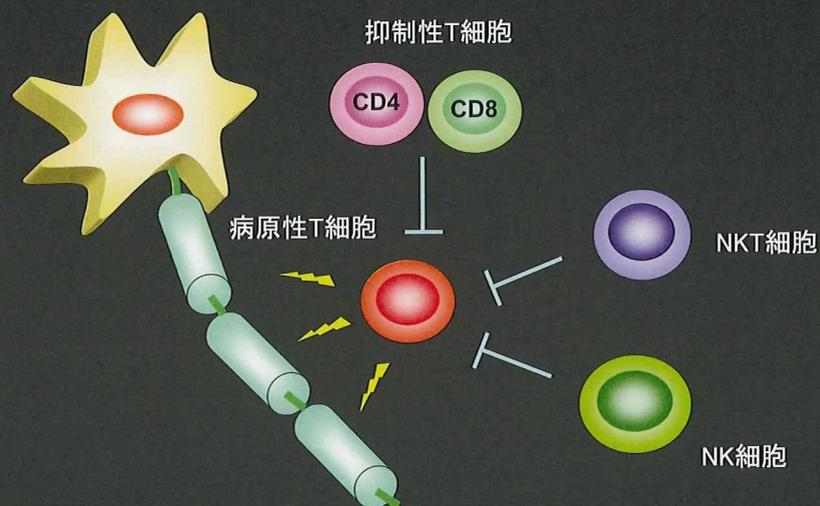


OCHの作用機序とMS治療薬としての可能性

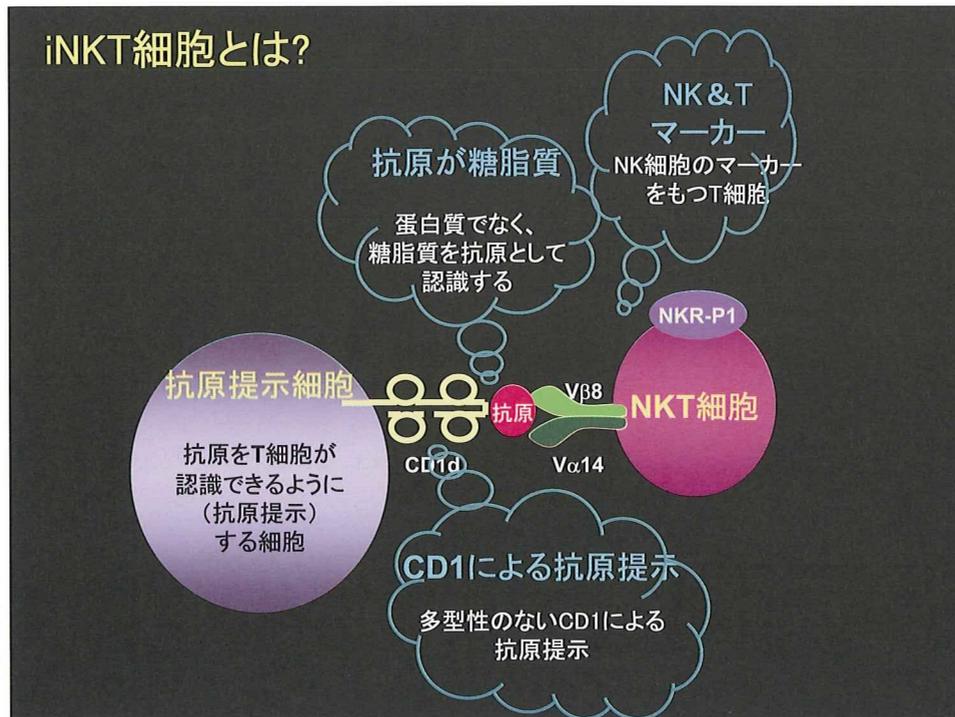
国立精神神経センター神経研究所
免疫研究部

三宅幸子

免疫調節性細胞による自己免疫の抑制

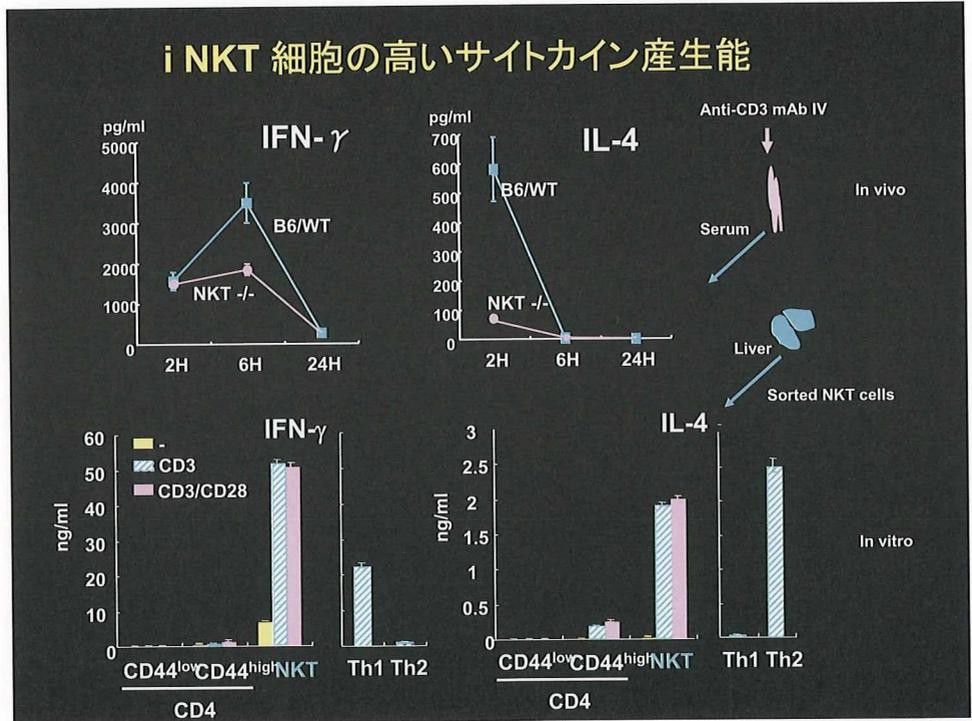
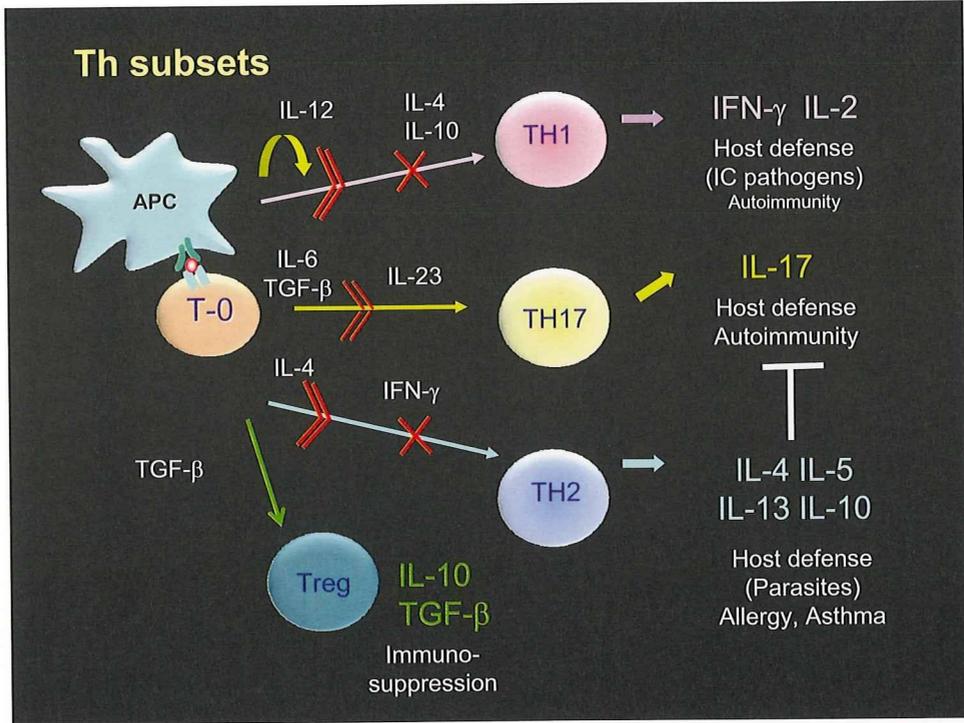


iNKT細胞とは?



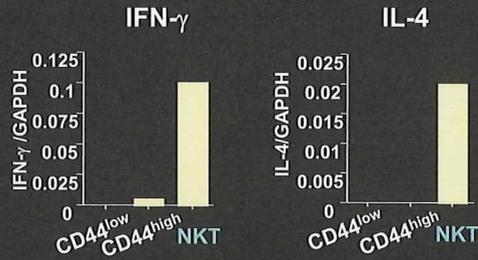
i NKT細胞と従来型T細胞の相違点

	i NKT細胞	Conventional T細胞
T細胞受容体 (TCR)	可変性のないα鎖 mVα14/hVα24-Jα18 限られたβ鎖 mVβ2,7,8/hVβ11	可変性に富む
抗原	糖脂質	ペプチド
抗原提示分子	CD1d (多型性なし)	MHC (多型性あり)
分布	肝臓、骨髄、脾臓、胸腺	胸腺、脾臓、リンパ節
フェノタイプ	CD4, DN メモリーマーカー、NKマーカー	CD4, CD8, DN



NKT細胞におけるサイトカインmRNAの恒常的発現とサイトカインプロモーター領域のアセチル化

刺激前から、サイトカインのmRNAを、他のT細胞より多くに発現している。



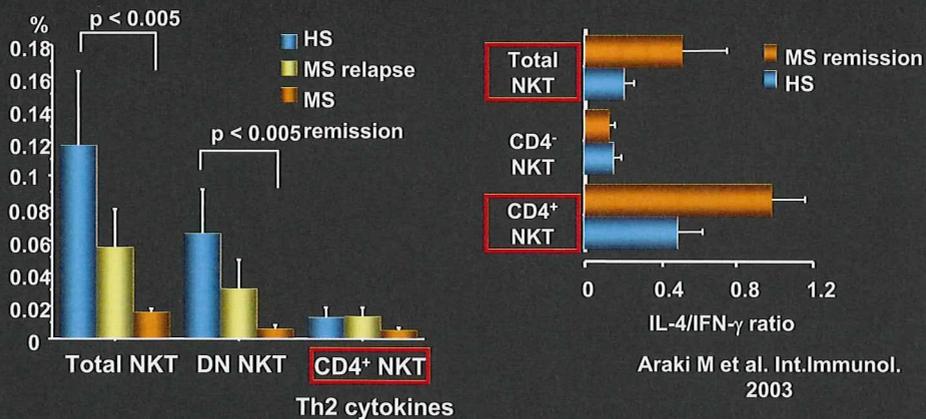
サイトカインプロモーター領域がアセチル化しており、サイトカイン産生が速やかにおこせるようになっている。



MSの末梢血単核球中のiNKT細胞の頻度とサイトカイン産生

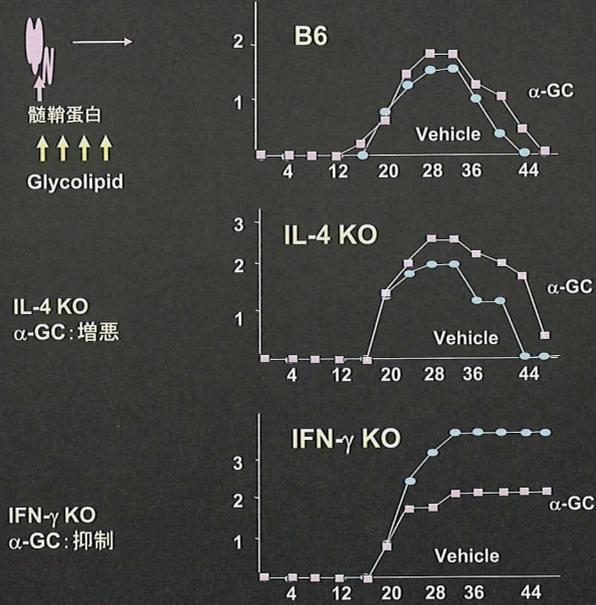
MS寛解期ではDN-NKT細胞の頻度は低下しCD4-NKT細胞の減少は軽度である

MS寛解期ではCD4-NKT細胞ではTh2反応が強まっている。

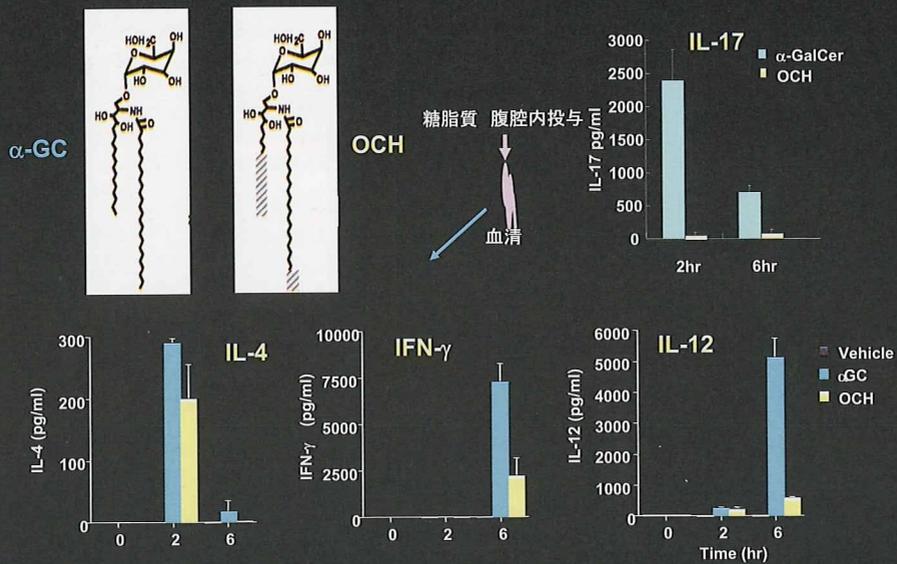


仮説: iNKT細胞は、MSにおいては病態抑制細胞として機能している

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)における α -GC 投与の効果



OCH 刺激によるサイトカイン産生



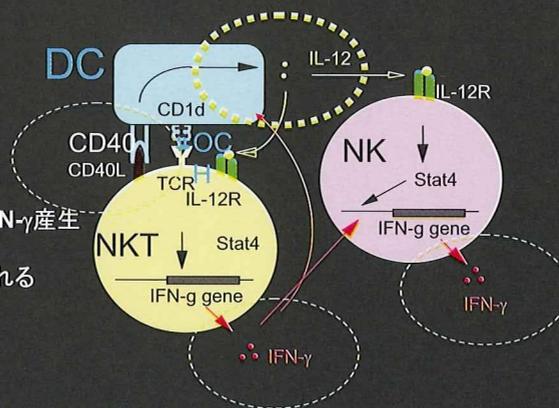
OCHがTh2サイトカインを選択的に産生させる機序について

1. OCHは、 α -GCと比較するとCD1との結合が不安定であり、T細胞受容体からの刺激時間が短くなる。このため、c-Rel蛋白の発現がおこらず、NKT細胞からのIFN- γ の産生が十分に誘導されない。

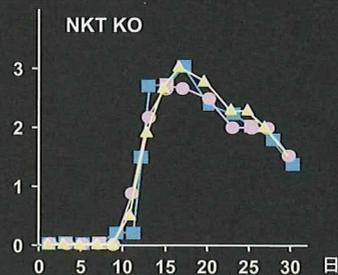
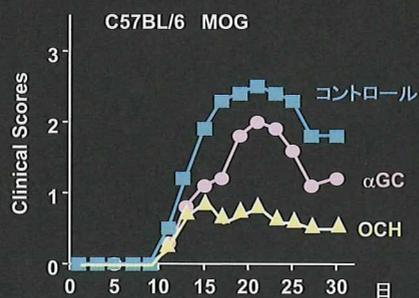
2. OCH刺激は、NKT細胞のCD40L発現誘導能が弱い。

1, 2のことから

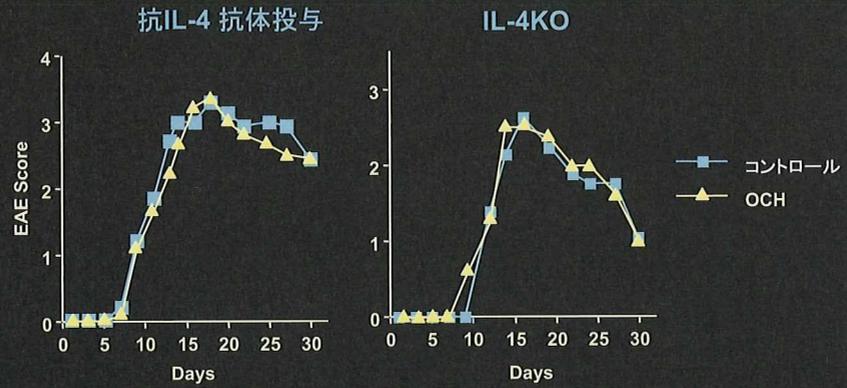
樹状細胞からのIL-12の産生
それにひき続くNK細胞からのIFN- γ 産生
が有効におこらないために、
Th2サイトカインが選択的に産生される



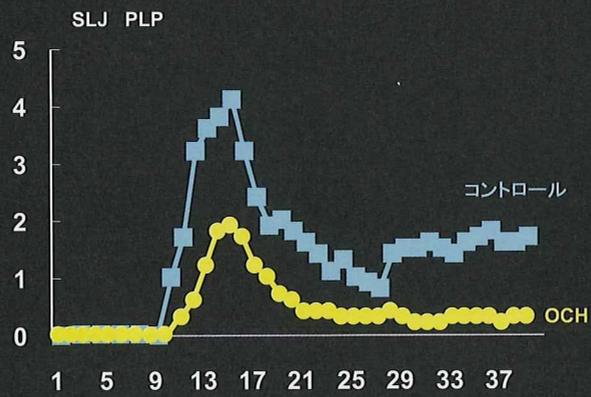
OCHによる多発性硬化症モデルの抑制



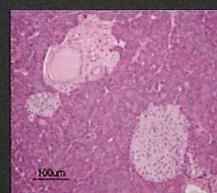
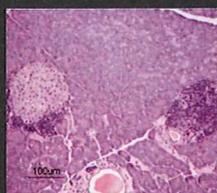
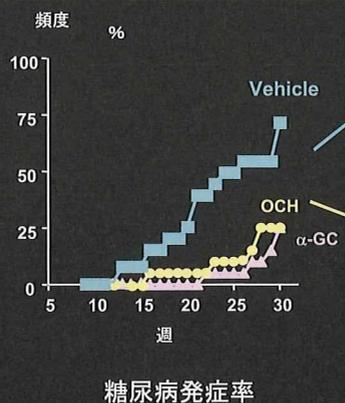
OCHによる多発性硬化症モデルの抑制 にはIL-4が重要である



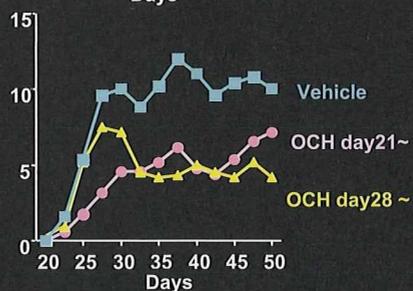
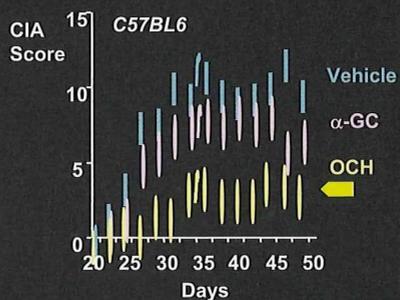
OCHによる再発型多発性硬化症モデルの抑制



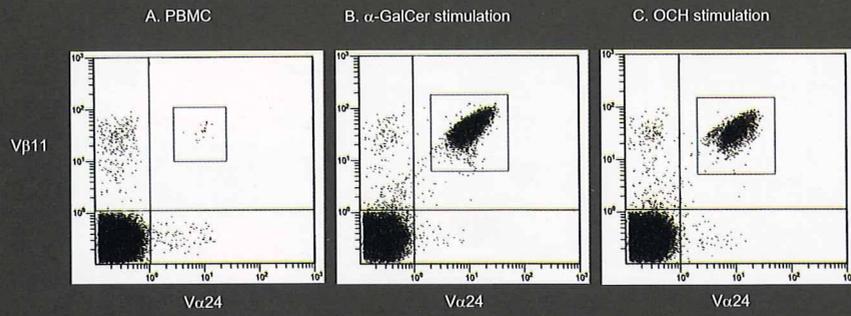
OCHによるNODマウスにおけるI型糖尿病発症抑制



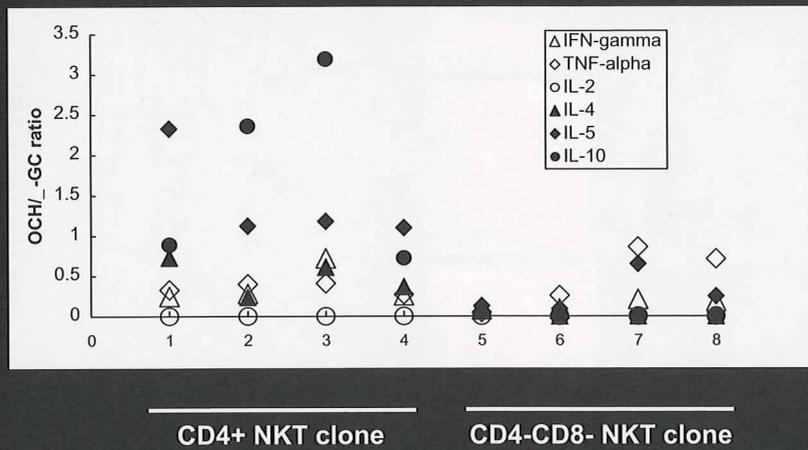
Inhibition of CIA by OCH



OCHはヒトiNKT細胞を刺激するか？



OCHはヒトiNKT細胞を刺激し Th2サイトカインを優位に産生させる



まとめ

1) iNKT細胞は、多発性硬化症において、病態抑制に関与していることが推察される。

2) OCHは、iNKT細胞を刺激し、Th2サイトカインを選択的に産生させる。

3) OCHは、自己応答性病原性T細胞の反応を抑制し、多発性硬化症の動物モデルの病態を抑制する。

4) OCHは、I型糖尿病モデルやリウマチモデルの病態も抑制する。

5) OCHはヒトiNKT細胞を刺激し、Th2サイトカインを優位に産生させる。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「免疫修飾薬による多発性硬化症の
治療成績向上を実現する探索的研究」

当センターでの上記研究における 放射線診療部の役割

放射線診療部 佐藤典子

1. ルーチンでのMSの撮影法
2. これまでのMSの画像解析いろいろ
3. この研究のMRでの治療評価法

1. ルーチンでのMSの撮影法

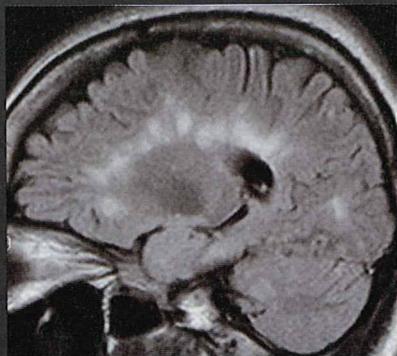
2. MSの画像解析のいろいろ

3. この研究のMRでの治療評価法

MRIの役割

- ・ 2001年：MSの診断基準が提唱される（McDonaldら、2005年に一部改定）
- ・ 頭部MRIをより重視する内容に。
- ・ MRIによる時間的・空間的多発の証明。
- ・ MRIによる初診時MS（clinical isolated syndrome）の診断の向上。
- ・ MRI is 5–10-fold more sensitive to ongoing demyelination than clinical measures.

Ovoid lesion/Dawson's finger



FLAIR 矢状断像

FLAIRは脳脊髄液の近傍の病変の検出に優れる。

- ・側脳室に対して垂直に並ぶ卵円形の病変。Medullary veinに沿って脱髄が始まると言われている。
- ・細長い卵が並ぶと‘指’の形（Dawsonは病理学者）。

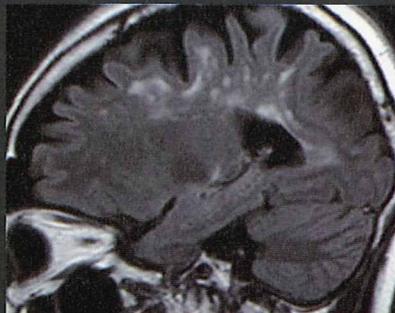
Subcallosal striation/callosal-septal lesion



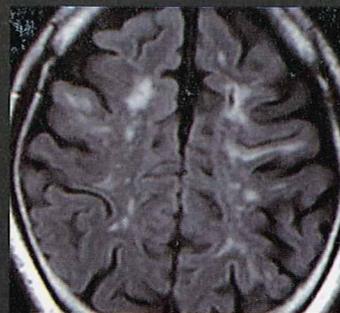
FLAIR 矢状断像

- ・脳梁内の側脳室に垂直方向に走る病変。
- ・体部～膝部に好発。
- ・比較的MSに特異的な所見。
- ・FLAIRの矢状断像で描出可能。

Isolated Ufiber lesion/Juxtacortical lesion



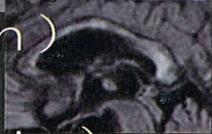
FLAIR 矢状断



FLAIR 水平断

- ・ 皮質下白質に沿って広がる脱髄巣
- ・ 比較的MSに特異的

MSにおけるFLAIRの有用性

- ・ 脳室周囲のovoid-lesion 
 - ・ 脳梁病変 (Subcallosal striation) 
 - ・ 皮質下病変 (Isolated Ufiber lesion) 
- ◎ 脳脊髄液の近傍の病変の検出に優れる。
◎ 矢状断像はovoidの分布、脳梁病変の形態の評価にも有用。

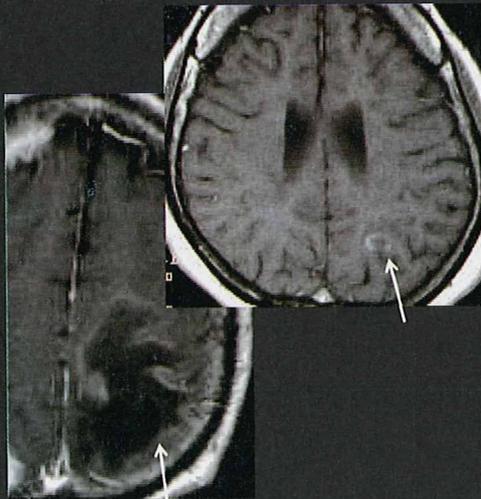
T1 black hole



T1強調像 水平断

- ・ T1強調像で著明な低信号を呈する脱髄巣。
- ・ 脱髄の程度が強い病変を示す。
- ・ 非可逆的で完成された病変。

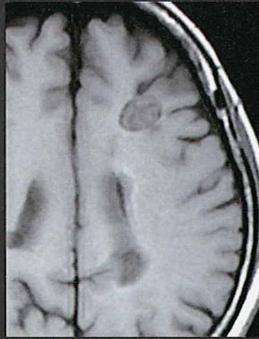
Open ring sign



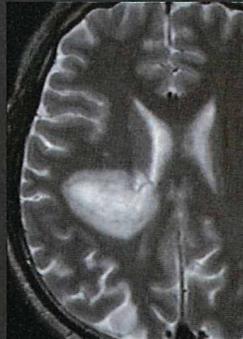
T1強調像造影 水平断

- ・ Tumefactive MS と腫瘍性病変の鑑別に役立つ大切な所見。
- ・ 腫瘍性病変・脳膿瘍：完全なリング状の造影効果⇔脱髄巣は不完全なリング状の造影効果。
- ・ 皮質や基底核などに接する部分で造影効果が途切れるのが特徴。

Balo's concentric sclerosis



T1強調像



T2強調像

・ 東南アジアに多く見られるMSの1型：Balo's病に特徴的な所見

・ 脱髄巣と正常脳実質が交互に同心円状に並ぶ。

・ 日本では少ないが、T1 black holeや ovoid lesionがBalo様に見えることがある。

MS頭蓋内病変の有名どころ

- ・ Ovoid lesion/Dawson's finger
- ・ Subcallosal striation/callosal-septal interface lesion
- ・ Isolated Ufiber lesion/Juxtacortical lesion
- ・ T1 black hole
- ・ Tumefactive MS
- ・ Open ring sign
- ・ Balo's concentric sclerosis