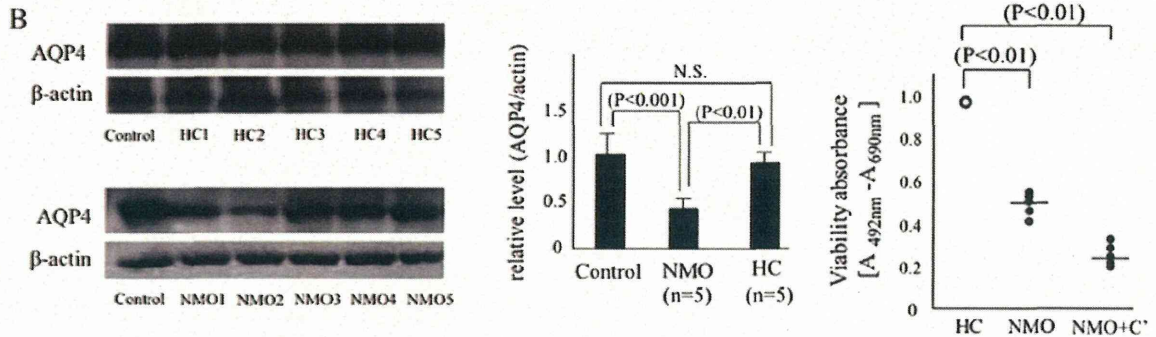
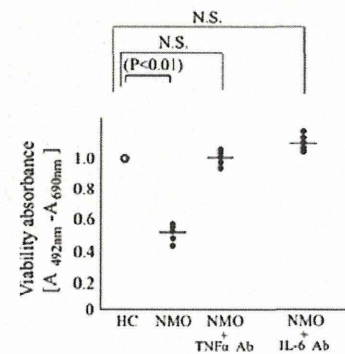


視神経脊髄炎血清がヒトアストロサイト株に及ぼす影響

アクアポリン4 M23を強発現したヒトアストロサイト(AST)不死化細胞株(hAST-AQP4)に視神経脊髄炎(NMO)患者血清を作用させるとのAQP4蛋白量が低下し、生細胞数が減少した



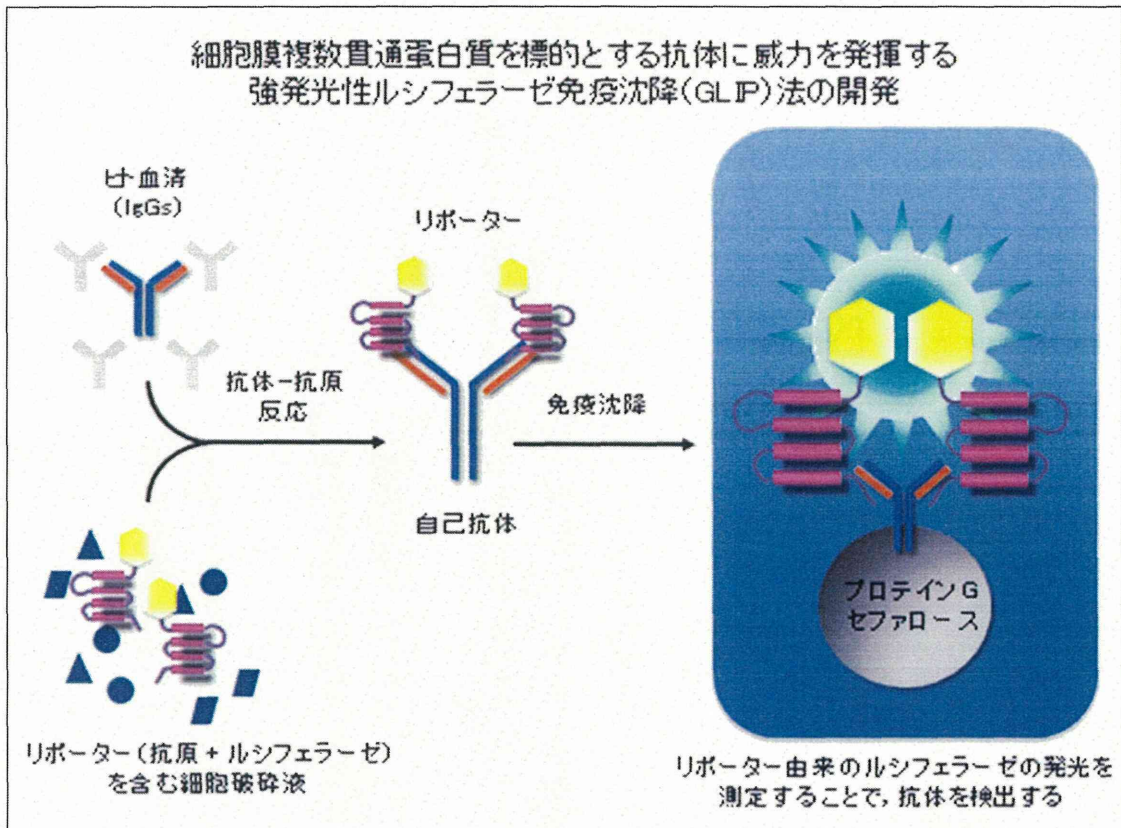
NMO患者血清に併せてIL-6中和抗体を作用させると患者血清によるhAST-AQP4の細胞死が減少した



解 説

- A) アクアポリン4 (AQP4) M23を強発現させたヒトアストロサイト不死化細胞株 (hAST-AQP4)に視神経脊髄炎 (NMO)患者血清を作用させるとAQP4蛋白量が低下し、生細胞数が減少した。更に血清に併せて補体を添加すると更なる細胞死が惹起された。
- B) NMO患者血清に併せてTNF- α とIL-6に対する中和抗体を作用させることでhAST-AQP4の細胞死が減少した。

生物発光を利用した 新しい自己抗体検査法の確立

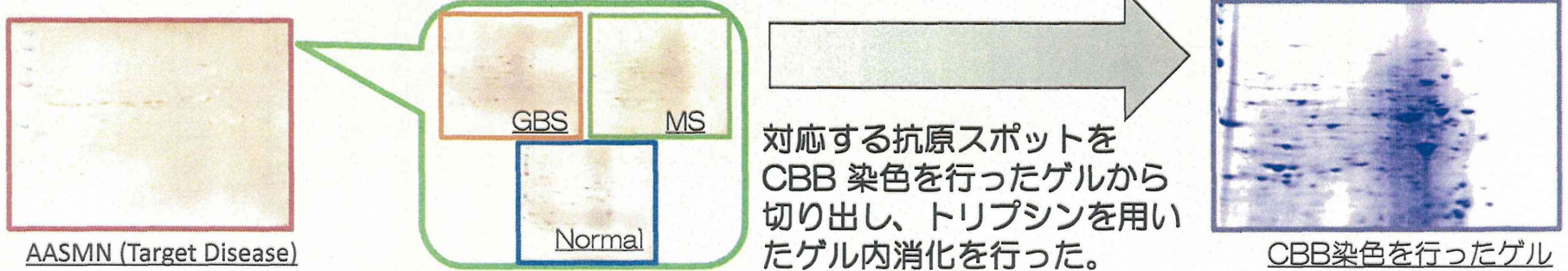


解 説

1. 強発光性ルシフェラーゼを利用した新しい抗体検出法 (GLIP 法) は、数多ある既存の抗体検査法の長所と短所を併せ持つ。
2. 遺伝子にコードされる抗原であれば、その全てを対象とすることが可能。
3. 細胞膜複数貫通分子を標的とする抗体の検出に威力を発揮する。

2-DE/IB法による患者血清中に含まれる自己抗体の検出

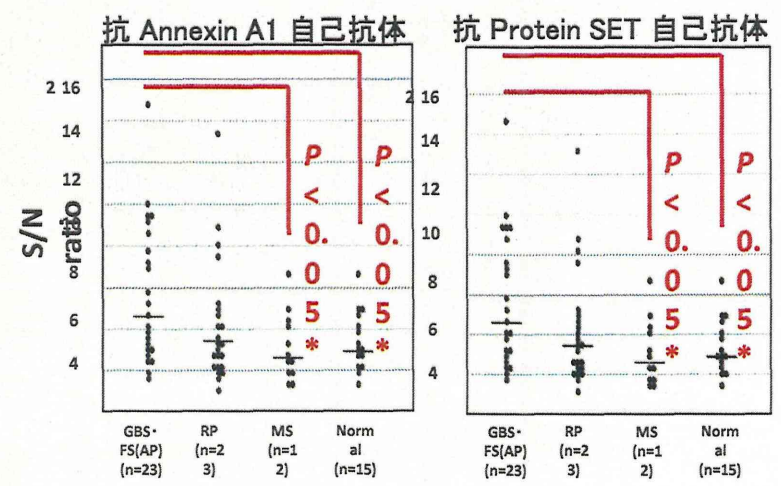
2-DE/IB法により反応を示したスポットをControl群と比較



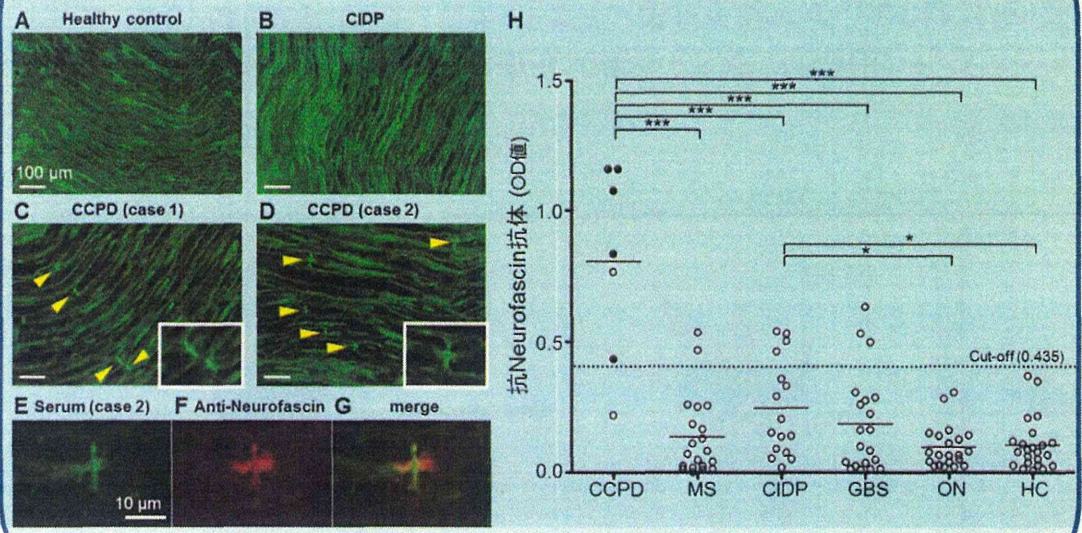
AASMN患者血清のみで検出された抗原

No.	Gene Symbol	Protein Name	Molecular Function	Biological Process	Localization
1	HSPA4	Heat shock 70 kDa protein 4	Chaperone activity	Metabolism	Cytoplasm
2	NEFL	Neurofilament light polypeptide	Structural molecule activity	Cell growth and/or maintenance	Cytoplasm
5	HNRPQ	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q	RNA binding	mRNA processing	Nucleus
8	CRMP5	Collapsin response mediator protein 5	Hydrolase activity	Metabolism	Cytoplasm
9	HNRNPR	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R	RNA binding	mRNA processing	Nucleus
10	AIFM1	Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial	Oxidoreductase activity	Cell communication	Mitochondrion
12	C22orf28	tRNA-splicing ligase RtcB homolog	unknown	unknown	Cytoplasm

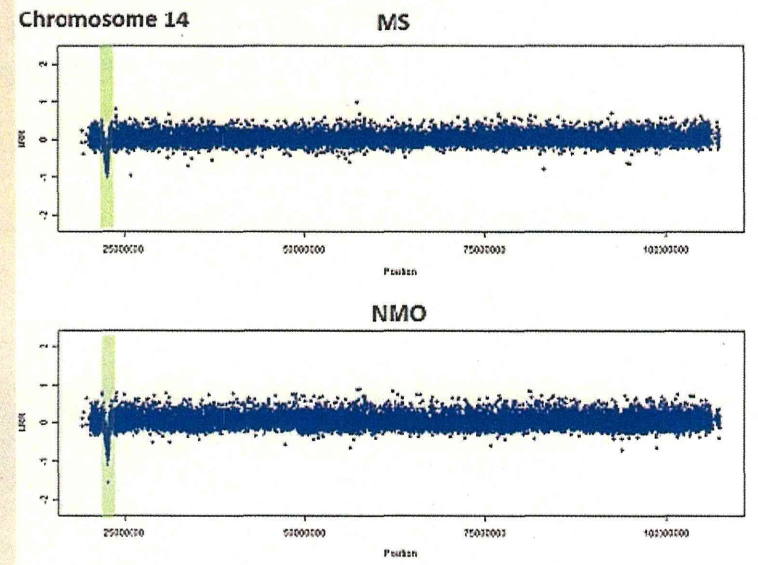
血清中の抗 Annexin A1 自己抗体、抗 Protein SET 自己抗体の存在量はGBS・FS(AP)群とControl群の間で有意な差がある。



CCPDにおける抗neurofascin抗体の同定

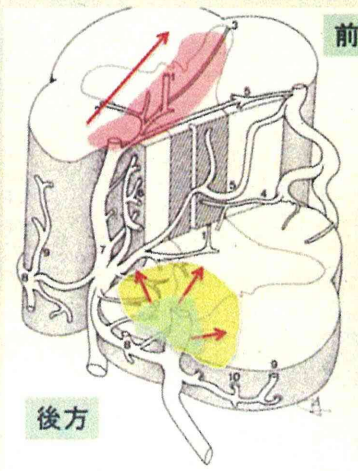


TCR領域における欠失型CNVの同定

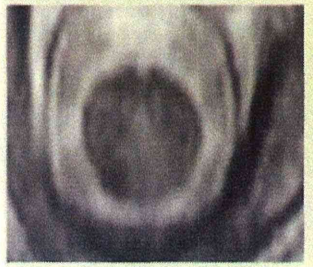


脱髄性疾患の病態解明と治療法開発を目指す

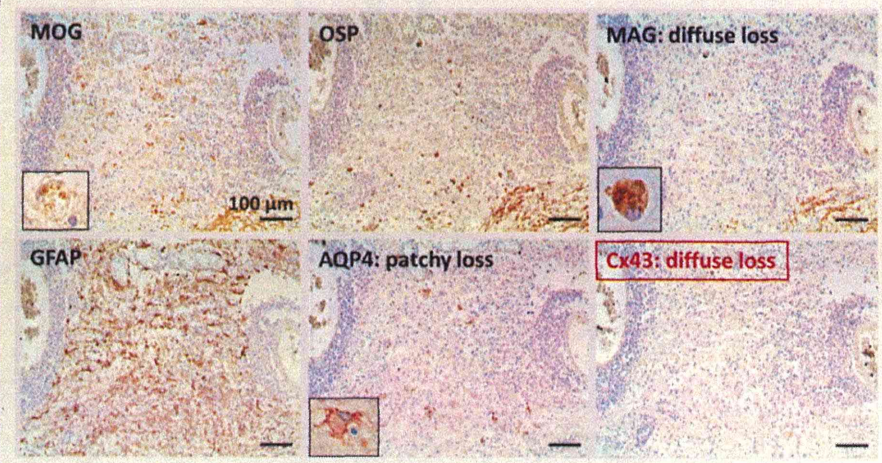
抗AQP4抗体陽性



抗AQP4抗体陰性



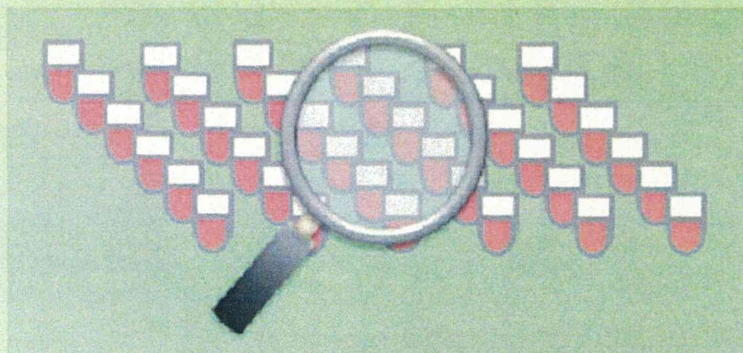
3 Tesla MRIによる早期NMO病巣の検討



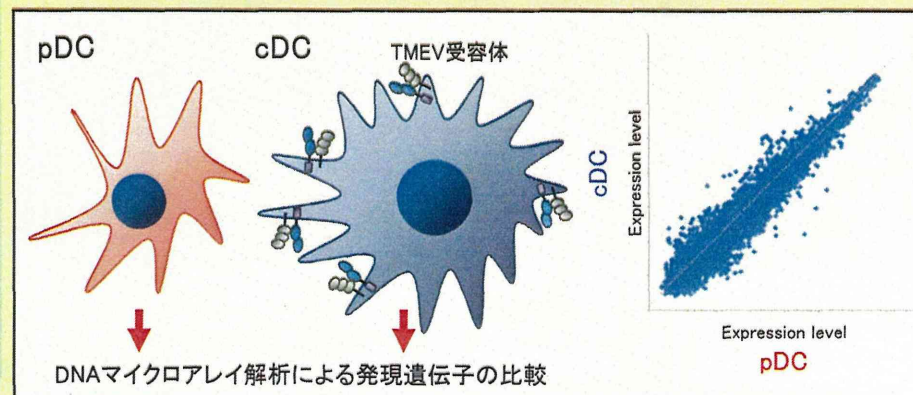
急性期脱髄における広汎なコネキシン脱落

カルジオウイルス感染による脱髄発症機序の解明

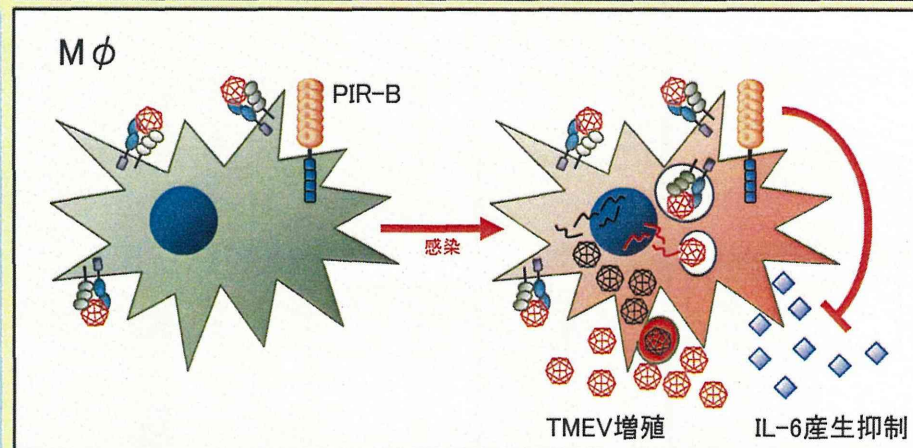
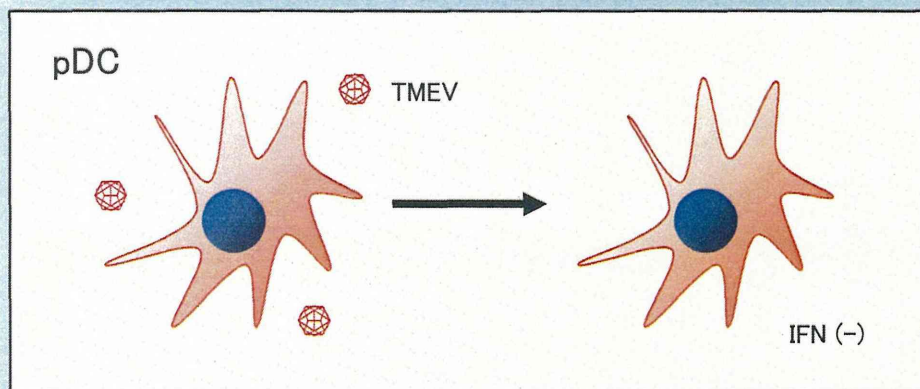
H23年度 SAFVと脱髄性疾患の関連調査



H25年度 TMEV受容体の探索とPIR-Bの役割の検討



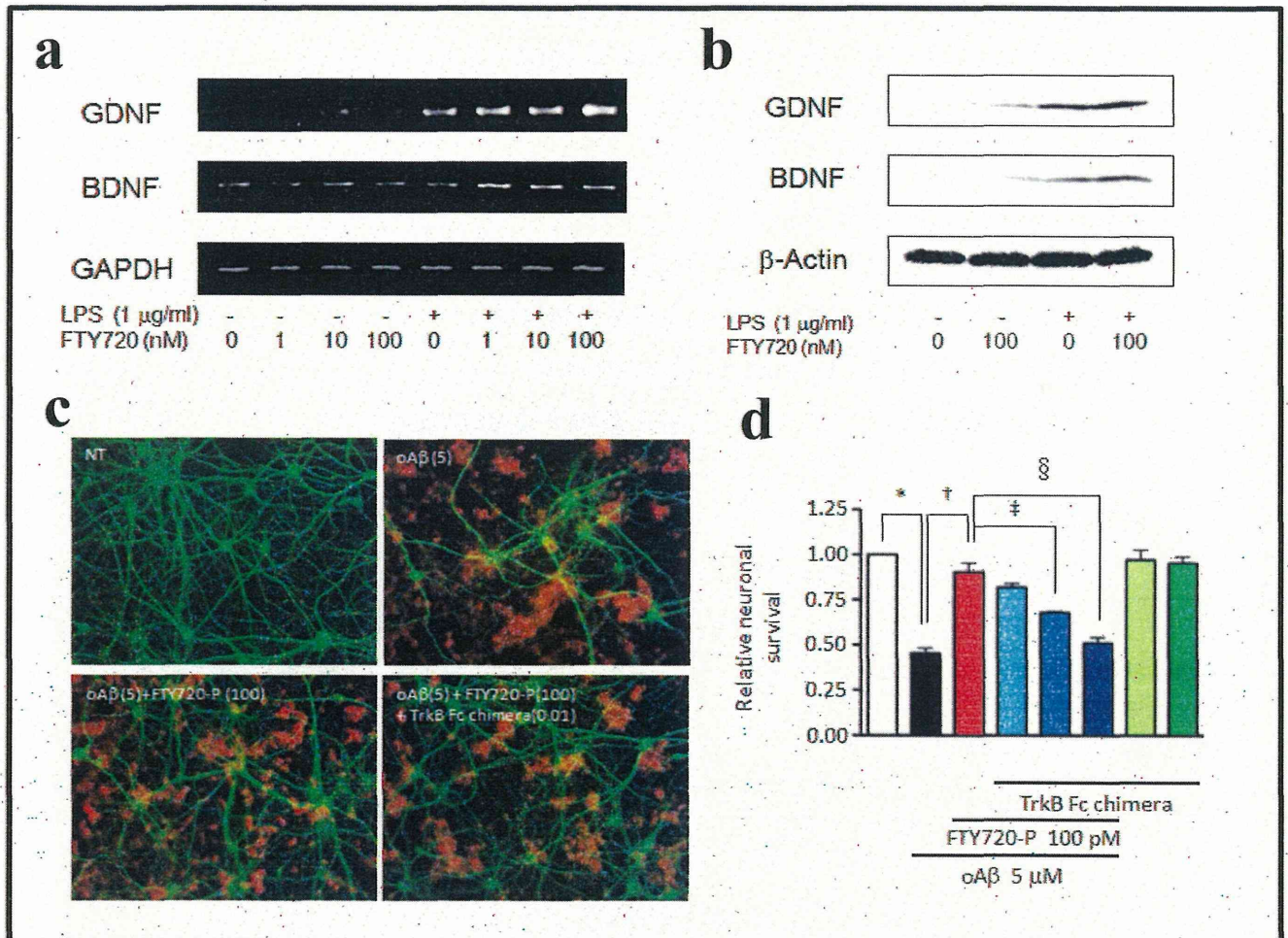
H24年度 TMEV刺激によるpDCのIFN産生の検討



解説

1. 小児MS髄液5例、成人MS血液30例からSAFVは検出されなかった。継続的な大規模調査の必要性が示唆された。
2. TMEVはcDCに感染してサイトカイン産生を促すが、pDCはTMEVを感知せず、IFN産生に寄与しない。
3. pDCとcDCの発現遺伝子を比較し、cDCで発現しているTMEV受容体の候補遺伝子を選別した。
4. 免疫制御受容体PIR-Bは、TMEV感染時におけるマクロファージ(Mφ)のIL-6産生を抑制している。

FTY720はミクログリアを介して神経保護的に働く



1. FTY720(フィンゴリモド)はミクログリアに作用し、神経栄養因子(GDNF、BDNF)を産生させる(a、b)

2. FTY720はアミロイドβによる神経傷害を抑制する。この抑制はTrkBの阻害薬で阻止されるので、神経栄養因子の作用であると考えられる。

以上より、FTY720は末梢のT細胞に対する抑制効果とともに、神経保護作用も有し、多発性硬化症の治療に有用である。

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の病態におけるプロテオグリカン

- ・プロテオグリカン(PG)は細胞骨格の主要成分
- ・関節軟骨だけではなく脳や脊髄など中枢神経にも多く存在する
- ・中枢神経ではPGは神経細胞が無秩序に増殖するのを抑制

本研究の成果:

- ・ケラタン硫酸(KS)はEAE病態を促進する
- ・コンドロイチン硫酸(CS)はEAE病態を促進する
- ・しかし、C-unitのCSはEAE病態を抑制する(下図)
- PGの種類によってEAEの病態に及ぼす影響が異なる

まとめ:

- PGの調節でEAEの治療ができる可能性がある
- PGがMSの新たな治療ターゲットになる可能性がある

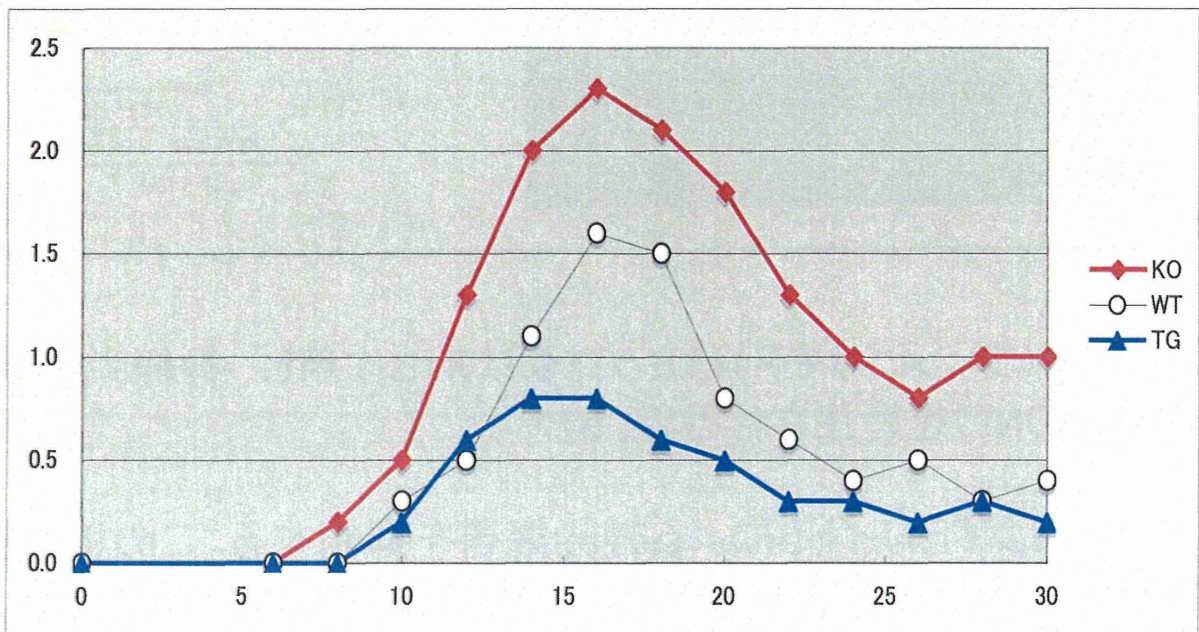
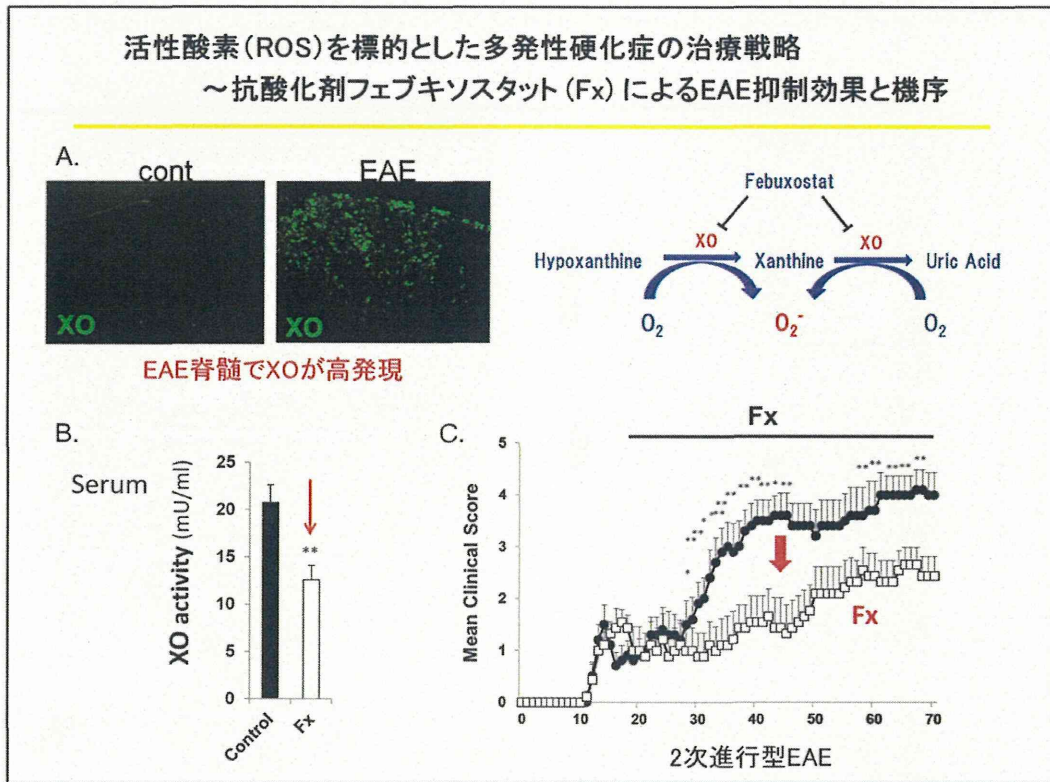


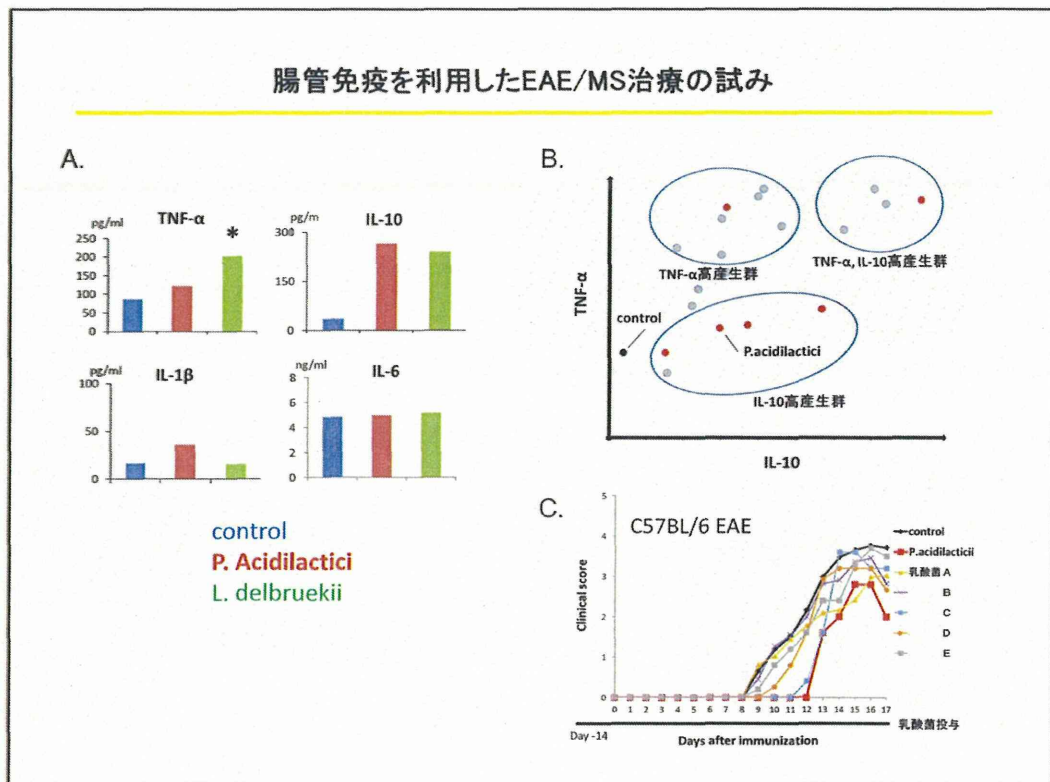
図) EAEスコア

C-unit CSを欠損したマウス(KO)で重症化し、C-unit CSを強制発現させたマウス(TG)で軽症化した。縦軸:EAEスコア、横軸:日数



解説

- A. EAE脊髄でROS産生に関与するキサンチンオキシダーゼ(XO)が高発現。
- B. EAEマウス血清ではXO活性が亢進しているが、フェブキソスタット(Fx)投与で活性が抑制される。
- C. Fx投与で再発寛解型EAEのみならず、2次進行型EAEの症状も抑制される。



解説

- A. 乳酸菌 *P. acidilactici*では腸管粘膜固有細胞のTNF- α 産生能が低下している。
- B. 腸管粘膜固有細胞のIL-10, TNF- α 産生能は乳酸菌によって異なる。
- C. 乳酸菌は菌種により、EAE抑制効果が異なる。
今回検討した乳酸菌の中では*P. acidilactici*のEAE抑制効果が最大であった。

柴苓湯投与による多発性硬化症補助治療の可能性 —EAEへの治療介入—

MSの動物モデル — EAE —

麻痺症状の評価

- スコア 0 正常
- スコア 1 尾の脆弱化、尾の低位位置保持
- スコア 2 後肢の脆弱化
- スコア 3 後肢麻痺
- スコア 4 全身麻痺
- スコア 5 全身衰弱、死亡



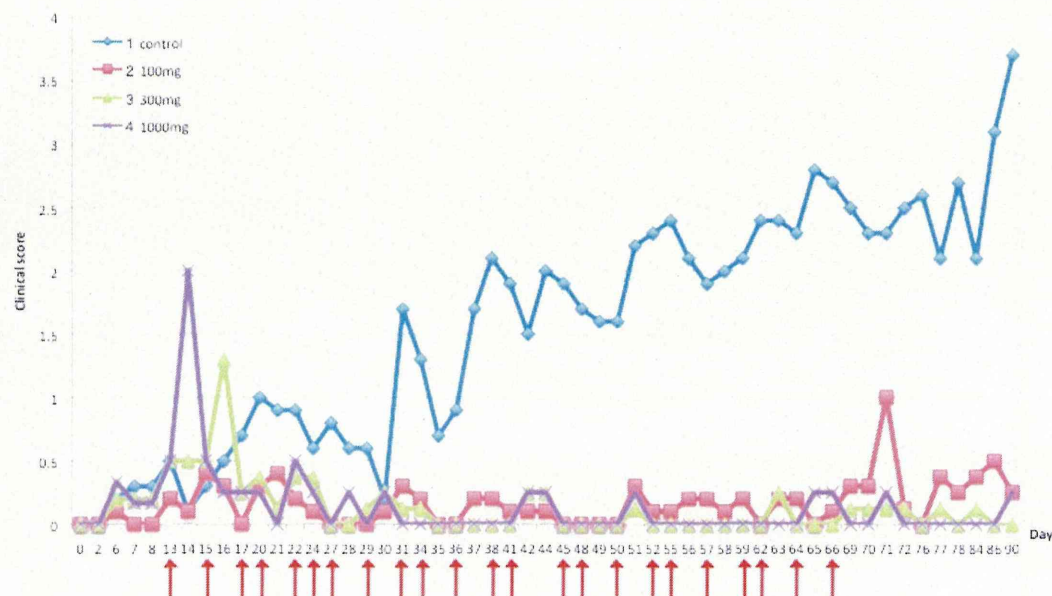
正常



尾の脆弱化



後肢麻痺



解説

＜目的＞柴苓湯投与による多発性硬化症急性期および慢性期の神経症状軽減の可能性を探索する。

＜方法＞MOGペプチドで惹起したEAEマウスに、症状発現時期の13日目から体重換算100mg, 300mg, 1000mgの柴苓湯を週3回(赤矢印)、感作後66日目までゾンデで経口投与した。

＜結果＞柴苓湯はいずれの投与量でもEAEの症状を著明に改善した。

＜結論＞ヒトでの使用量50 mg/kgあるいはそれ以下の用量でも効果があれば、その機序を免疫学的に検討する意義がある。