

レドックス制御による多発性硬化症治療創薬の可能性 —TBP-2ノックアウトマウスを用いて—

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



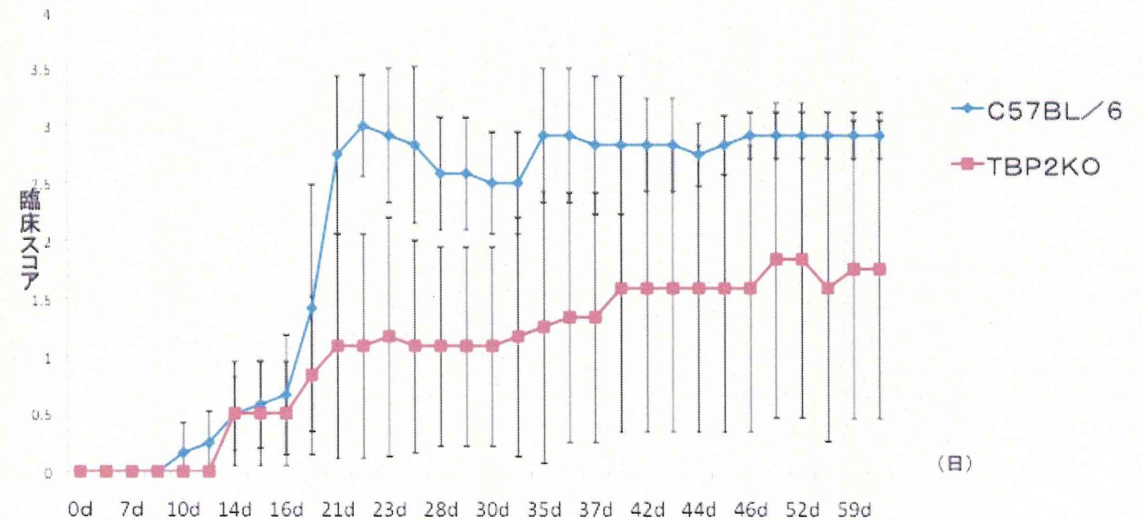
正常



尾の脆弱化



後肢麻痺



(日)

解説

<目的> レドックス制御が炎症性病態に対してどのような効果をもたらすかを、EAEを作製して確認する。

<方法> TBP-2ノックアウト (ko) 雌マウスをMOGペプチドで感作惹起した。対照群は同じbackgroundを持つC57BL/J雌マウスである。

<結果> TBP-2ko雌マウスではEAEの症状が有意に改善した。同様に雄マウス同士を比較したEAEでもkoマウスは軽症化した。

<結論> TBP-2は還元反応を抑制する方向に作用するため、レドックス制御により酸化抑制を行なう薬剤の創薬がMS治療薬の開発に繋がる可能性がある。

抗NMDA受容体脳炎病態における自己抗体の関与

長期増強(LTP)誘導への効果 (海馬スライス)

Synaptic response 1

Recorded every 15 sec



Tetanic stimulation

(patterned 100Hz pulse for 4 sec)

= Model hard learning

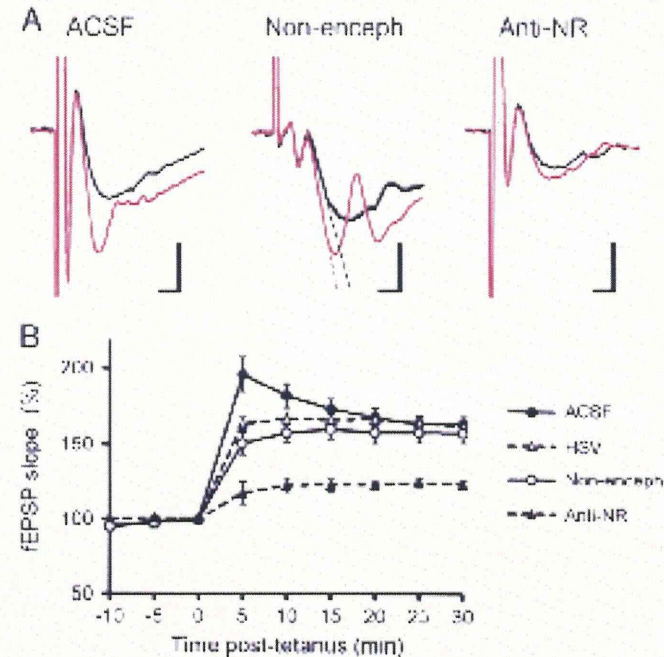


Enhanced synaptic response 2

Lasting for >30min



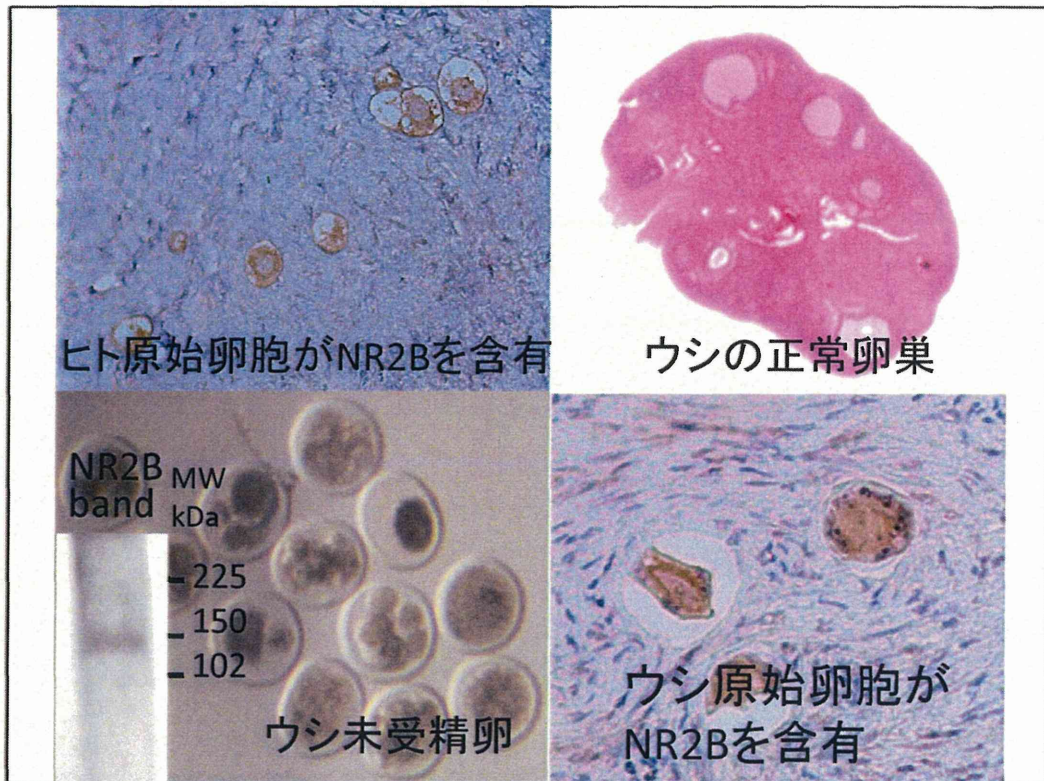
LTP induced



(解説)

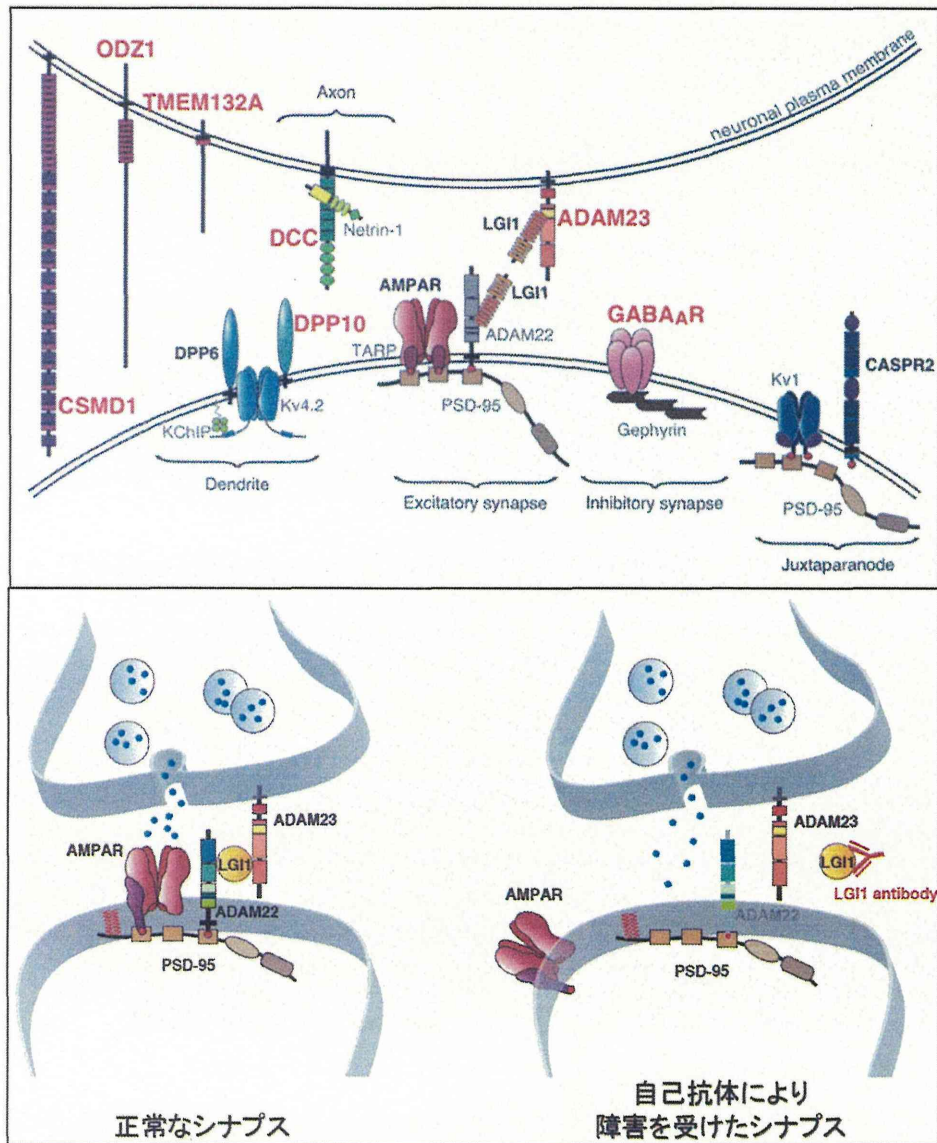
抗NMDAR抗体が介在する自己免疫性辺縁系脳炎では、記憶力低下、けいれんなどが主徴となる。抗NMDAR抗体の病態への関与については不明であったため、マウス海馬スライスを用いて、記憶形成の生理学的モデルとされる長期増強誘導に対する抗体の作用を調べたところ、本抗体陽性患者の髄液で長期増強誘導が抑制されることを確認できた。また、マウスの脳室内に患者髄液を持続投与したところ、容量依存的に空間認知機能を障害することを明らかにした。

正常卵巣におけるNMDAR抗原の発現



1. 抗*N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)脳炎は卵巣奇形腫に合併する傍腫瘍性脳炎として報告された。一方、最近の多数例の解析では同腫瘍の合併率は50%以下である。
2. 本研究では卵巣奇形腫を合併しない抗NMDAR脳炎患者におけるNMDAR抗原の発現部位を検索した。
3. 本疾患が生殖年齢の女性に好発することから正常卵巣を標的として検索した。
4. ヒトの卵巣では原始卵胞の胞体内にNR2B-epitopeが発現していることを免疫組織化学的に同定した。
5. 同様な所見をウシの卵巣でも得た。
6. ウシの未受精卵を多数集めて、細胞膜からNR1, NR2A, NR2B, NR2Cの蛋白を分離・同定することができた。以上より正常卵巣がNMDAR抗原を発現していると結論した。

VGKC複合体抗体関連疾患



- ❖ Isaacs症候群の暫定診断基準を作成した。
- ❖ 抗VGKC複合体抗体関連疾患において、6つの新規抗原(DCC、DPP10、TMEM132A、ODZ1、CSMD1、GABA_AR、ADAM23)を同定した。
- ❖ 新たに開発したCell Based ELISAによる各抗体の定量により、臨床徴候の関連を明らかにした。LGI-1抗体は、記憶障害と強くリンクし、Caspr-2抗体は、筋けいれんと胸腺腫に関連していた。DCC抗体は、胸腺腫合併と関連していた。
- ❖ LGI1自己抗体がLGI1とその受容体であるADAM22との結合を阻害することにより、脳内の興奮性シナプス伝達の大部分を担うAMPA受容体機能を低下させることを明らかにした。

頻度が多い非腫瘍随伴性免疫性小脳疾患

◆ 孤発性小脳失調症 49例の中で、

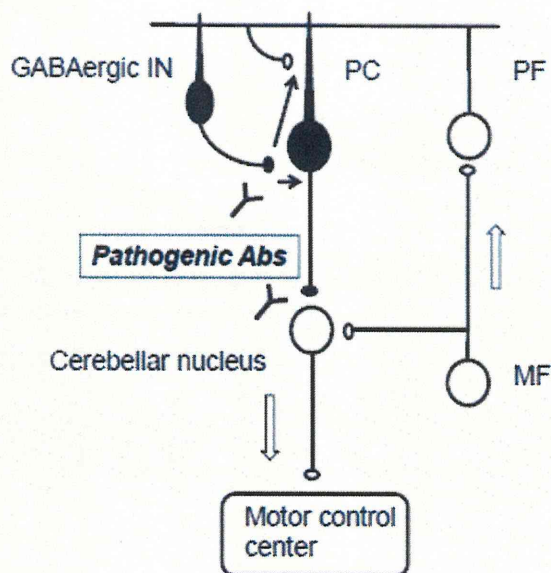
抗甲状腺抗体陽性 23%

抗グリアジン抗体陽性 14%

抗GAD抗体陽性 12%

このうち、18例に免疫療法を行い、11例で有効であった。

◆ このうち、抗GAD抗体陽性小脳失調症は、抗GAD抗体による小脳抑制性シナプス伝達の障害が原因であることが明らかとなった。



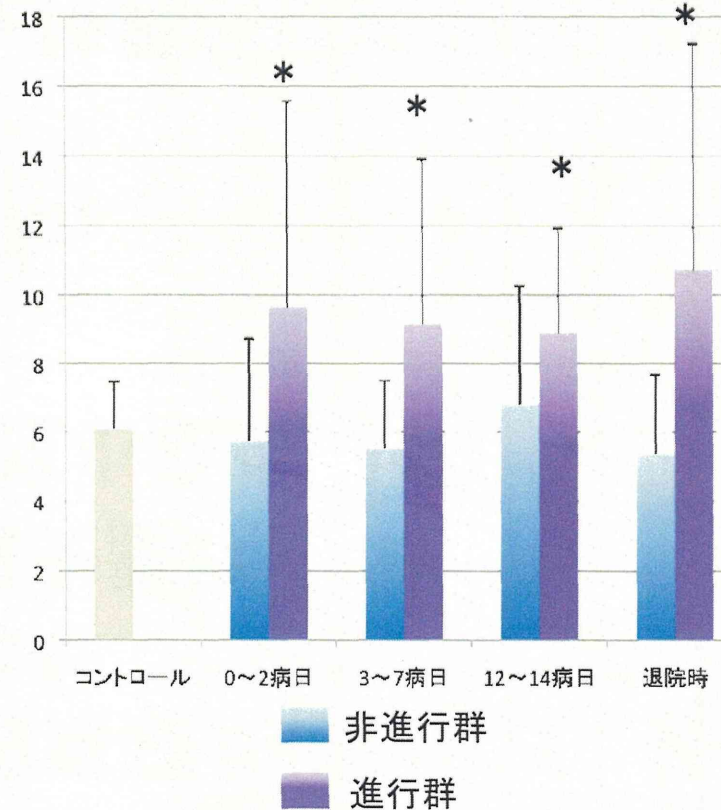
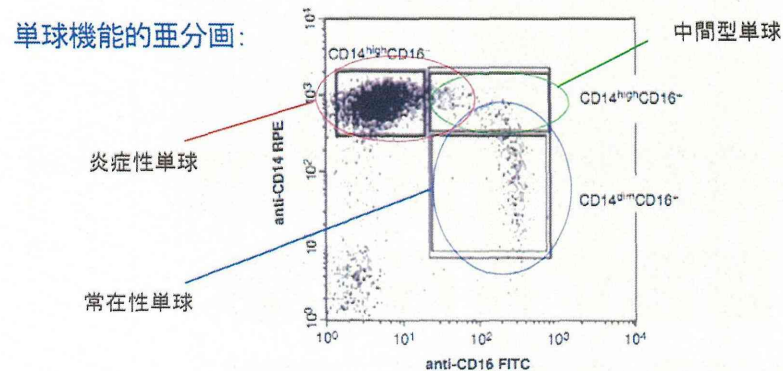
免疫性小脳疾患の病因

- 免疫性小脳疾患は、腫瘍随伴性に加え、最近では、非腫瘍随伴性である
抗GAD抗体陽性小脳失調症
抗グリアジン抗体陽性小脳失調症
橋本脳症小脳型
の3病型が確立してきた。
- 抗GAD抗体は、epitope特異的に病因として作用し、小脳失調を示すことが明らかになった。

急性期脳梗塞患者における単球免疫動態の検討

中間型単球
CD14^{high}CD16⁺ (%)

* ; p<0.05, vs コントロール



解説

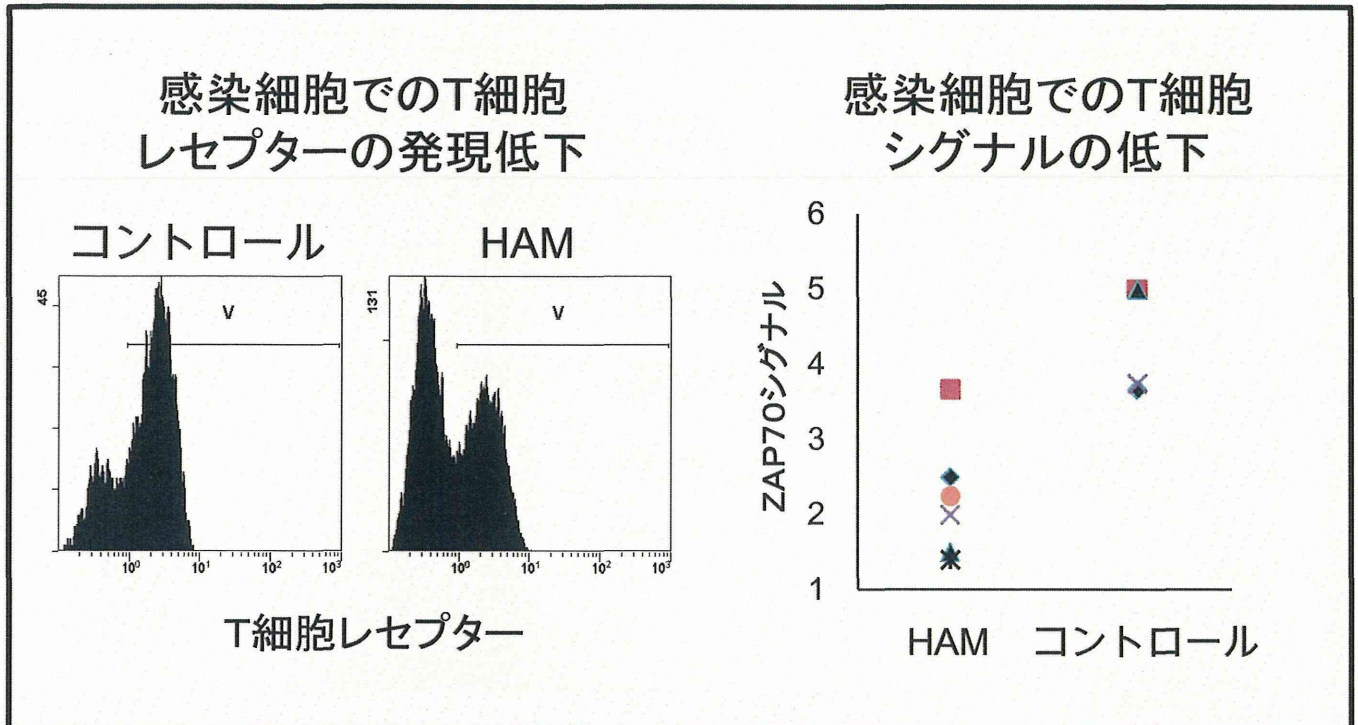
<目的>急性期脳梗塞患者の組織傷害に、単球の機能的亜分画が関与している可能性を追究する。

<方法>急性期脳梗塞患者末梢血の単球分画の存在率を、病期ごとに経時的にflow cytometryで解析した。

<結果>CD14^{high}CD16⁺の表面抗原を持つ中間型単球は、感染症合併患者を除いても、症状の進行例で有意に増加していた。

<結論>急性期の虚血性病変では、CD14^{high}CD16⁺中間型単球が組織傷害に関与している可能性が示唆された。

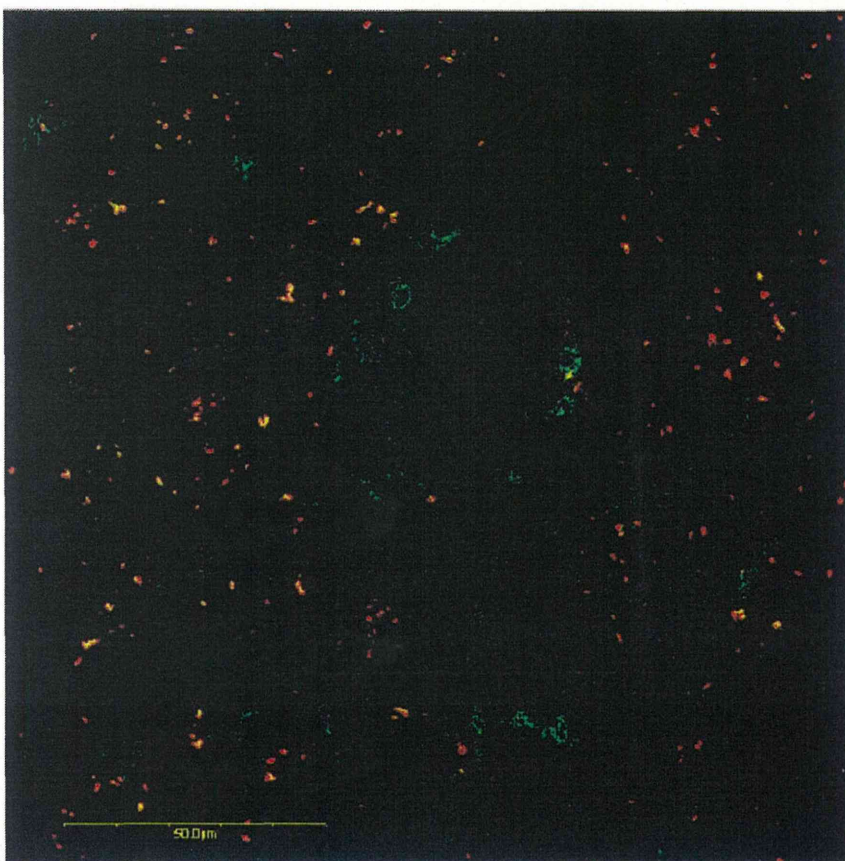
HAMのHTLV-1感染細胞の解析



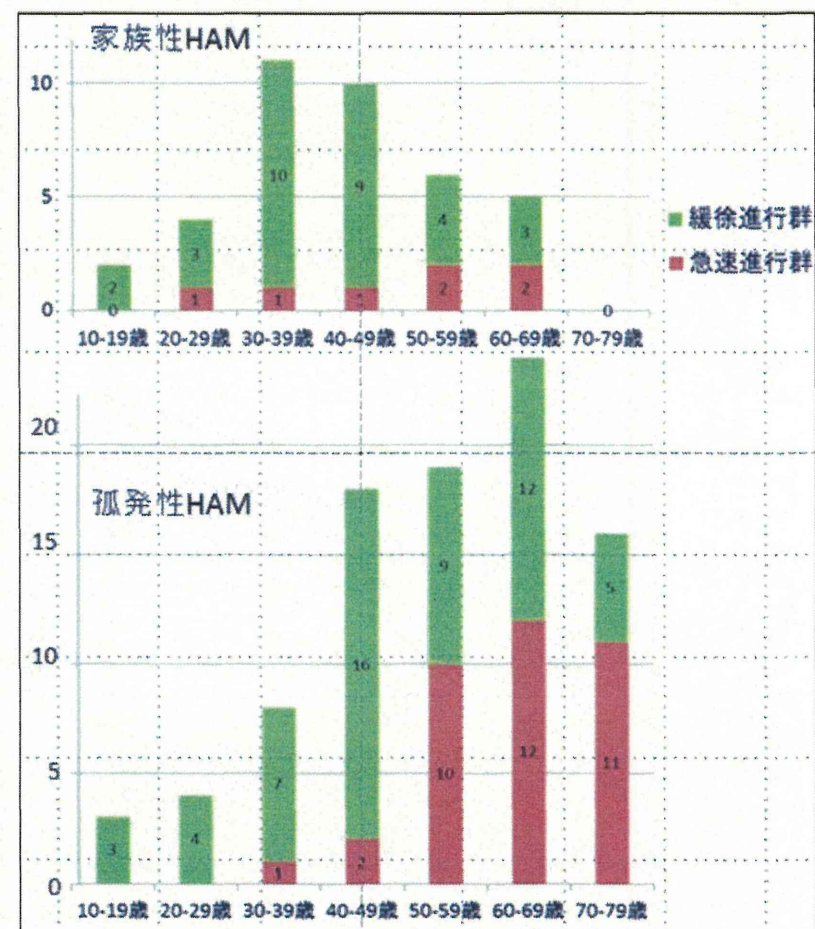
1. HAMのHTLV-1感染細胞ではT細胞レセプターの発現が低下。
2. 感染細胞での抗原刺激による細胞内シグナルは低下。
3. これにより、感染CD4+細胞の免疫能低下が起こる。

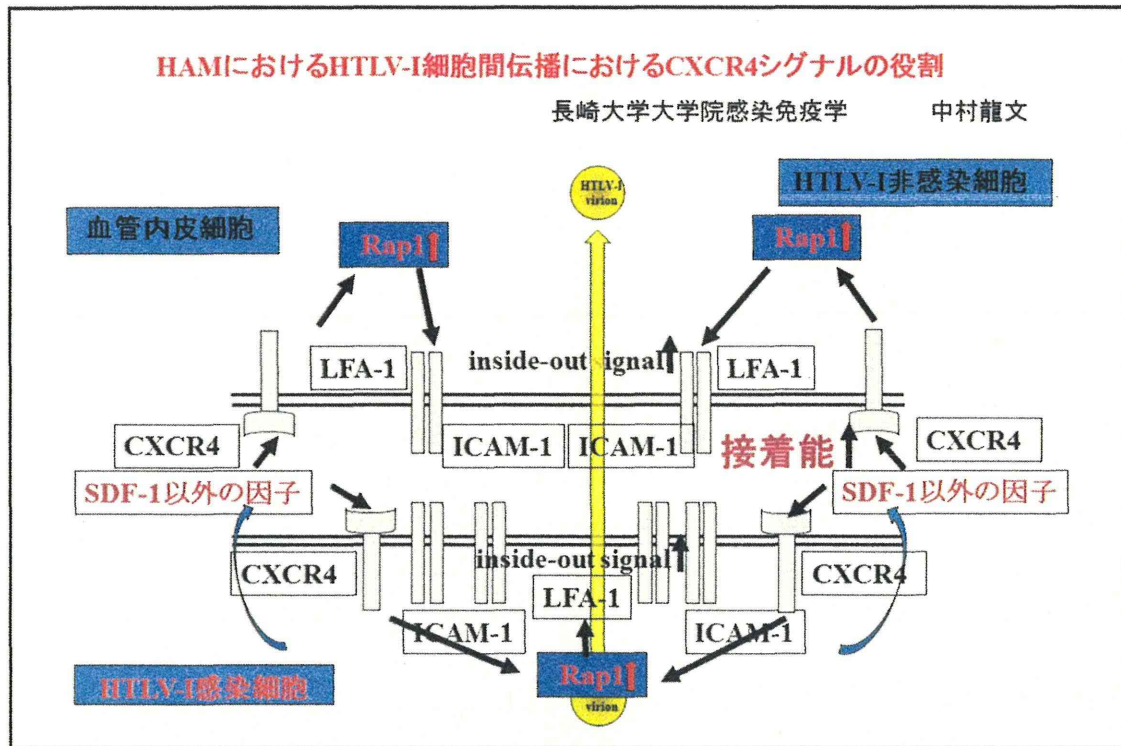
全く新しい観点からの解析で得られた HAMの病理学的、疫学的知見

大脳にもHTLV-1特異的CTLが存在した



発症年齢と急速進行例が正の相関





- HTLV-Iの細胞間伝播にはICAM-1(感染細胞側)とLFA-1(非感染細胞側)で構成されるvirological synapseが重要な役割を果たしている。
- small GTPaseの一つであるRap1分子はLFA-1とICAM-1の相互作用を強固にする。
- Rap1分子はCXCR4レセプターの下流にあり、CXCR4シグナルの阻害によってHTLV-Iの細胞間伝播効率が低下する可能性がある。
- 本研究において、CXCR4シグナル阻害はHTLV-I細胞間伝播効率を低下させることを明らかにした。
- また、CXCR4はSDF-1 α のレセプターであるが、HAM患者由来HTLV-I感染T細胞株ではCXCR4に結合し、CXCR4シグナルを活性化するSDF-1 α 以外の因子を発現している可能性を示した。