

## 視神経脊髄炎の BBB 破綻機序とサトラリズマブの効果

班 員 神田 隆

共同研究者 ○竹下幸男<sup>1</sup>、藤川 晋<sup>1</sup>、芹澤賢一<sup>2</sup>、藤澤美和子<sup>1</sup>、清水文崇<sup>1</sup>、  
松尾欣哉<sup>1</sup>、佐野泰照<sup>1</sup>、篠原はるな<sup>2</sup>、三宅翔太<sup>2</sup>、Richard M  
Ransohoff<sup>3</sup>

1 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 2 中外製薬 プロダクトリサーチ  
部 3 Third Rock Ventures

### 【研究要旨】

当科で開発した新 *in vitro* 血液脳関門(BBB)モデルを用いて視神経脊髄炎における IL-6 受容体抗体の血液脳関門への作用を明らかにすることを目的とした。ヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株(血管内皮細胞株、アストロサイト株、ペリサイト株)と細胞工学シートを組み合わせた 3 次元マルチ培養システムを構築した。視神経脊髄炎患者の IgG (NMO-IgG)存在下では IL-6 受容体抗体と NMO-IgG の中枢移行性が増加することが明らかとなった。さらに、抗 IL-6 受容体抗体は NMO-IgG によって誘導される炎症細胞浸潤の増加とバリア機能低下を抑制していた。視神経脊髄炎において NMO-IgG が誘発する BBB の破綻を IL-6 受容体抗体が防いでいることが明らかとなった。

### 【背景・目的】

当科で開発した新 *in vitro* 血液脳関門(BBB)モデルを用いて視神経脊髄炎における IL-6 受容体抗体の血液脳関門への作用を明らかにする。

### 【研究方法】

当科で樹立したヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株(血管内皮細胞株、アストロサイト株、ペリサイト株)と細胞工学シートを組み合わせた 3 次元マルチ培養システムを構築し(国際特許申請中)、培養下継時的バリア機能評価と微量抗体の中枢移行性の評価が可能な *in vitro* BBB モデルと炎症細胞浸潤の評価が可能な生

理的流速負荷型 *in vitro* BBB モデルを開発した。それぞれのモデルで視神経脊髄炎患者の IgG (NMO-IgG)と抗 IL-6 受容体抗体を作用させ、NMO-IgG が BBB のバリア機能、炎症細胞浸潤に与える影響と抗 IL-6 受容体抗体の治療効果を検証した。

(倫理面への配慮)

患者由来 IgG を使用するに当たり、山口大学医学部倫理委員会による承認を得た。個人が特定できないようにサンプルを匿名化し、プライバシーの保護に配慮した。

### 【研究結果】

NMO-IgG 存在下では IL-6 受容体抗体と NMO-IgG の中枢移行性が増加することが明らかとなった。さらに、抗 IL-6 受容体抗体は NMO-IgG によって誘導される炎症細胞浸潤の増加とバリア機能低下を抑制していた。

#### 【考察】

今回、ヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株による 3 次元マルチ培養システムによる、神経免疫疾患に対して BBB の機能評価が可能な *in vitro* BBB モデルの作成に成功した。さらに視神経脊髄炎にお

いて NMO-IgG が誘発する BBB の破綻を IL-6 受容体抗体が防いでいることが明らかとなった。

#### 【論文発表】

なし

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：海外特許申請中