

<シンポジウム 4—4>多発性硬化症の病態と治療：臨床と基礎の最前線

治療法の開発をめざして「基礎からの展望」

錫村 明生

(臨床神経, 48 : 937—939, 2008)

Key words : 多発性硬化症, 自己免疫, 制御性T細胞, 軸索変性, ミクログリア

多発性硬化症 (MS) の原因はいまだ不明であり, 根本的な治療法は存在しない。しかしながら, いくつかの機序が明らかにされ, それらに対する治療法が開発されている。現在日本で認可されている薬剤はインターフェロン β のみであるが, 近い将来 T 細胞の浸潤の際に重要な α -インテグリンに対するモノクロナル抗体, natalizumab や B 細胞上の抗原である CD52 に対するモノクロナル抗体, alemtuzumab などの新規薬剤も導入されると考えられる。これらの薬剤により格段に再発回数が軽減されるようになると期待されるが, これらも根治療法ではなく, MS の病態発現を抑制する根本的治療法の開発が待たれている。また, 近年 MS における軸索障害が注目されており, 炎症性脱髄よりも, 軸索の変性を抑制することが重要と考えられている。本シンポジウムでは, 免疫系の暴発

を防ぐ制御性細胞の機能を高め, MS をはじめとする自己免疫疾患の発症を抑制する新たな試みについて紹介し, さらに軸索変性に対する治療法開発の試みについても紹介する。

近年の免疫学の進歩により, 免疫寛容に重要ないくつかの細胞群が明らかにされ, これらが自己に対する免疫反応を監視, 抑制していることが明らかになっている。CD4+CD25+FoxP 陽性の調節性 T 細胞 (Treg) がそのひとつである。したがって, Treg の機能調節が MS の根治療法としてクローズアップされているが, 今のところ臨床応用可能なものはえられていない。われわれは, 成長因子ミッドカイン (MK) が Treg の抑制因子として働いており, MK を抑制することにより Treg の機能を上げ, 自己免疫発現を抑制できることをみいだした (Fig.1)¹⁾。MK は塩基性アミノ酸とシステインに富

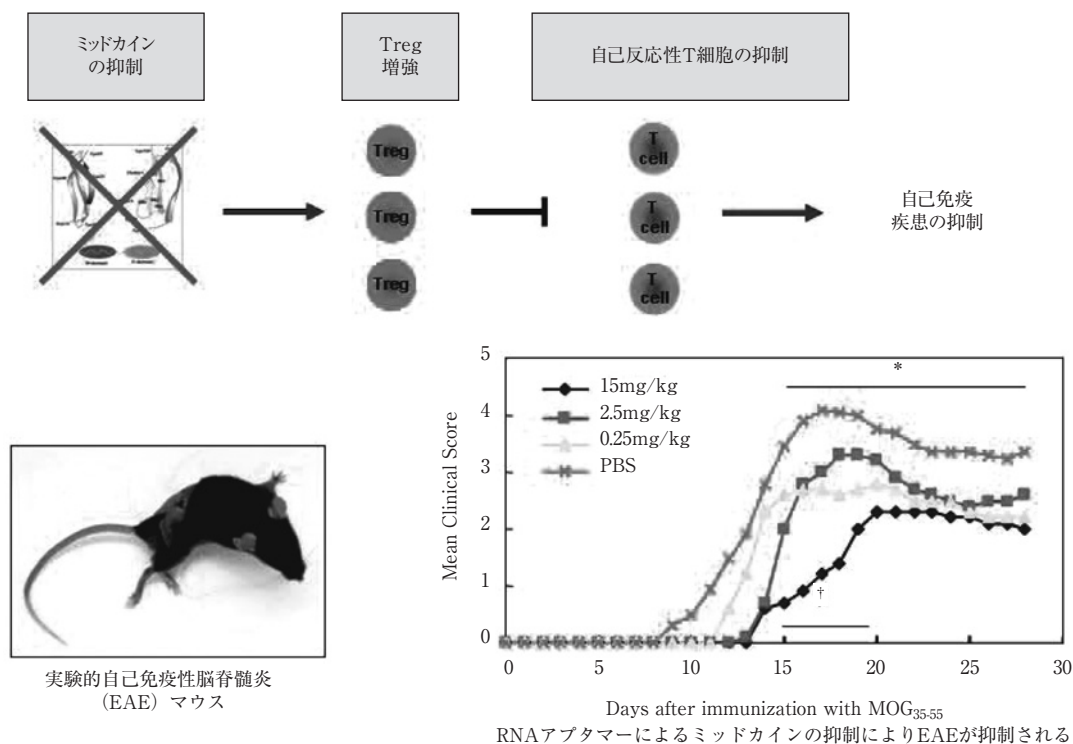


Fig. 1 抗ミッドカイン RNA アプタマーの効果

RNA アプタマーによりミッドカインの機能を阻害すると Treg が増加し, 自己免疫機序を抑制する。EAE の臨床スコアも容量依存性に低下した (*すべての容量で有意に低下, +容量依存性に低下)。

む分子量 13kD の蛋白質であり, 発癌, 炎症, その修復の過程で発現し, 癌の進行, 炎症の進展, 組織修復に関与している分泌タンパク質である. MK ノックアウト (MK^{-/-}) では実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が抑制され, これは MK 投与により解除される. さらに MK^{-/-}マウスで Treg が上昇していること, MK 投与により Treg が減少することも明らかになった. このことは, MK が Treg 分化に抑制的に働いており, MK 抑制により Treg が上昇し EAE が抑制されたことを示唆している. MK に結合し, 機能を抑制する RNA アプタマーは有意に Treg を増加させ, EAE の臨床症状を緩和した. MK の抑制, RNA アプタマーの利用, とともに将来の MS 治療に有用と考えられる

一方, MS は軸索障害のおこらない炎症性脱髄疾患と考えられてきたが, 近年の画像所見, 病理所見の検討から MS では軸索障害が初期より進行性に存在することが明らかになっており, これが MS の予後決定因子として重要であることが示されている. 変性軸索の周囲にはミクログリア, マクロファージが浸潤しており, これらの細胞由来のグルタミン酸がもっとも重要な神経傷害因子と考えられる²⁾³⁾. その産生機序は生理的なものとことなり, TNF α などの炎症性サイトカインにより増加したグルタミンナーゼを介して産生され, ギャップ結合から放出されることから^{3)~5)}, これらの阻害薬が MS における軸索障害に対する治療になりうると考えられる. 実際にグルタミンナーゼ阻害薬, ギャップ結合阻害薬は EAE の臨床症状を低下させた. インターフェロン β にもグルタミン酸産生を抑制し神経細胞傷害を抑制する効果はあり⁶⁾, MS 患者で軸索障害を抑制するという成績も報告されている. 自己免疫

の発現を抑制する根本治療, 活性化された免疫系細胞の抑制, さらには軸索障害に対する治療の組み合わせが今後の MS 治療の基本になると考えられる.

文 献

- 1) Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, et al: Inhibition of mid-kine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 3915—3920
- 2) Suzumura A, Takeuchi H, Zhang Q, et al: Roles of gliaderived cytokines on neuronal degeneration and regeneration. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1088: 219—229
- 3) Takeuchi H, Jin S, Wang J, et al: Tumor necrosis factor- α induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem* 2006; 281: 21362—21368
- 4) Kuno R, Wang J, Kawanokuchi J, et al: Autocrine activation of microglia by tumor necrosis factor- α . *J Neuroimmunol* 2005; 162: 89—96
- 5) Yawata I, Takeuchi H, Doi Y, et al: Macrophage-induced neurotoxicity is mediated by glutamate and attenuated by glutaminase inhibitors and gap junction inhibitors. *Life Sci* 2008; 82: 1111—1116
- 6) Jin S, Kawanokuchi J, Mizuno T, et al: Interferon- β is neuroprotective against the toxicity induced by activated microglia. *Brain Res* 2007; 1179: 140—146

Abstract**Therapeutic strategy against multiple sclerosis**

Akio Suzumura, M.D.

Department of Neuroimmunology, RIEM, Nagoya University

The pathogenesis of multiple sclerosis (MS) remains to be elucidated and there is no curative therapy against MS, though we have several disease modifying drugs. In this symposium, I introduce several new strategies against development of autoimmune processes and axonal degeneration in MS. Several mechanisms regulate immune system not to attack self components. One of the most potent regulatory cells is CD4 + CD25 + FoxP + regulatory T cells (Treg), which suppress development of both T helper 1 and 2. Thus, to increase the number and function of Treg is an approach to suppress autoimmune diseases. We have found recently that midkine suppresses the development of Treg, and that suppression of midkine by RNA aptamer alleviates symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of MS, by expanding Treg. Another important strategy against MS is to suppress axonal degeneration which reportedly occurs from an early stage of MS. We have found that the most toxic agent from activated macrophages and microglia is glutamate that was produced by glutaminase and released through gap-junction. Thus, inhibitor for glutaminase and gap-junction may be other candidates to treat MS. Interferon- β also effectively suppress glutamate production by these cells and subsequently suppress development of axonal degeneration.

(Clin Neurol, 48: 937—939, 2008)

Key words: multiple sclerosis, autoimmune, regulatory T cell, axonal degeneration, microglia
