

## ミッドカインの抑制は調節性 T 細胞の増加を介して 実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制する

この度、名古屋大学環境医学研究所の錫村明生教授の研究グループは、東京大学医科学研究所、三重大学、(株)リボミック、愛知学院大学との共同研究で、成長因子ミッドカインの抑制により、調節性 T 細胞を増加させ、実験的な自己免疫疾患を抑制できることを発見しました。さらに、その抑制方法として従来のような抗体を用いるのではなく、将来抗体医療に変わりうる RNA アプタマーを用いて、ミッドカインを抑制、疾患を治療した点が革新的で、近い将来すべての自己免疫疾患に応用可能であると考えられます。なお、本研究論文は米国科学アカデミー紀要 (PNAS) 電子版に掲載予定です。

### 概要

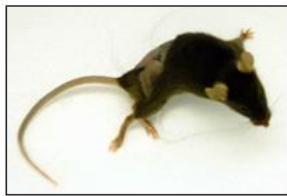
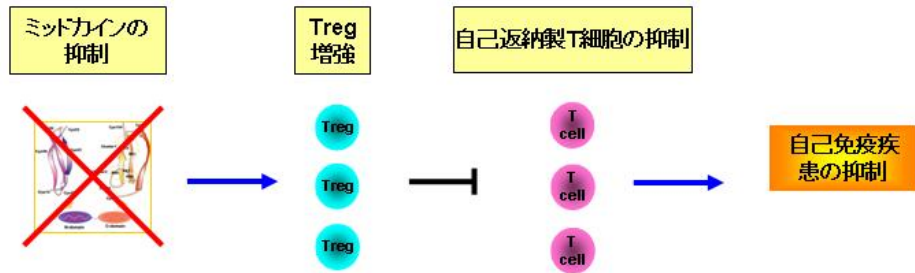
Midkine (MK) は前名大教授村松喬らにより発見された成長因子であり、発癌、炎症、修復の過程で強く発現され、癌の進行、炎症の進展、組織修復に関与している。MKの免疫系における役割は不明であったが、我々は、MKの欠損マウスでは自己免疫疾患のモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が抑制されることを発見した。この機序として、MK欠損マウスでは、自己免疫発現を抑制しているCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞 (Treg) が増加していること、を見出した。これはMKを抑制することにより、Tregを増加させうることを示している。Tregを増加させ慢性関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患を治療しようという試みが多くの施設で行われているが、いまだ有効な方策は得られていない。

そこで、ミッドカインに対する RNA アプタマーを作成し、ミッドカインを抑制し、Tregの増強効果、自己免疫機序の発現抑制効果を検討した。RNA アプタマーは特定分子に特異的に結合する化学合成された半減期数時間〜数日の修飾 RNA であり、主に拮抗的に作用する。中和抗体を凌駕する様々な特性があり、抗体医薬を代替していくと考えられている。その結果、抗 MK—RNA アプタマーは容量依存性に Treg を増加させ、EAE の発症を抑制した。EAE 発症後での抗 MK—RNA アプタマー投与群でも、臨床症状を有意に改善した。

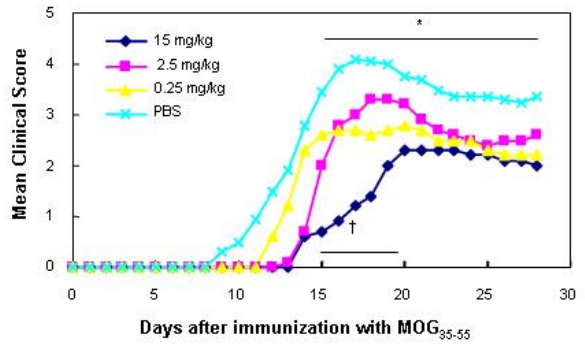
Treg の増加は細胞性免疫で引き起こされる慢性関節リウマチ、多発性硬化症などの疾患や、液性免疫で引き起こされる重症筋無力症、膠原病、アトピー、などに対する治療としても有用と考えられており、アプタマーを用いた MK 阻害は、多くの自己免疫疾患に対する新たな治療法となりうるものと考えられる。

# ミッドカインの阻害による多発性硬化症の治療戦略

名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学講座  
 錫村 明生



実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウス



RNAアプタマーによるミッドカインの抑制によりEAEが抑制される