

多発性硬化症の抗体薬「ナタリツマブ」の副作用の分子機序の解明

山内淳司教授らのグループは多発性硬化症抗体治療薬「ナタリツマブ」の副作用の分子機序を明らかにしました。この成果は、2016年11月23日に Nature Communications で公開されました。

■ 概要 ■

VCAM1 は細胞接着分子（受容体）で脳内などの血管壁に発現し、血管壁と免疫細胞の相互作用を助ける働きをする。VCAM1 は免疫細胞上にあるインテグリン（ $\alpha 4\beta 1$ と呼ばれるタイプ）に結合する。

多発性硬化症（MS）は、脳内の炎症が原因でミエリン組織（白質）が変性する病気である。この発症の初期過程では VCAM1 とインテグリンの相互作用が頻繁に起き、免疫細胞が血管壁を超え脳内に浸潤し、過剰な免疫反応が誘導され炎症を起こす。この VCAM1 とインテグリンの相互作用をブロックする抗体薬がナタリツマブである。

当該研究では、VCAM1 とインテグリンが脳内の細胞にも発現していることを見出し、その相互作用が白質形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。したがって、脳内の血管壁が既に損傷したような MS 病態が進行したケースでのナタリツマブの使用は、ナタリツマブが白質それ自体（MS の病変部位）を攻撃する可能性を高くさせる。しかし、その場合も脳内分子 CD69 の保護で副作用が改善できる可能性が考えられた。

■ ポイント ■

- ▶ 多発性硬化症（MS）の治療薬である ナタリツマブ（抗体）の副作用の原因を明らかにした。
- ▶ ナタリツマブの標的分子は免疫細胞にあり、免疫細胞が過剰に血管に浸潤するのを防ぐことで MS の炎症を抑制する。しかし、その標的分子は MS の病変部位である白質にも存在することを見出した。
- ▶ ナタリツマブの 使用時に CD69 を保護できれば副作用が改善される可能性が考えられた。

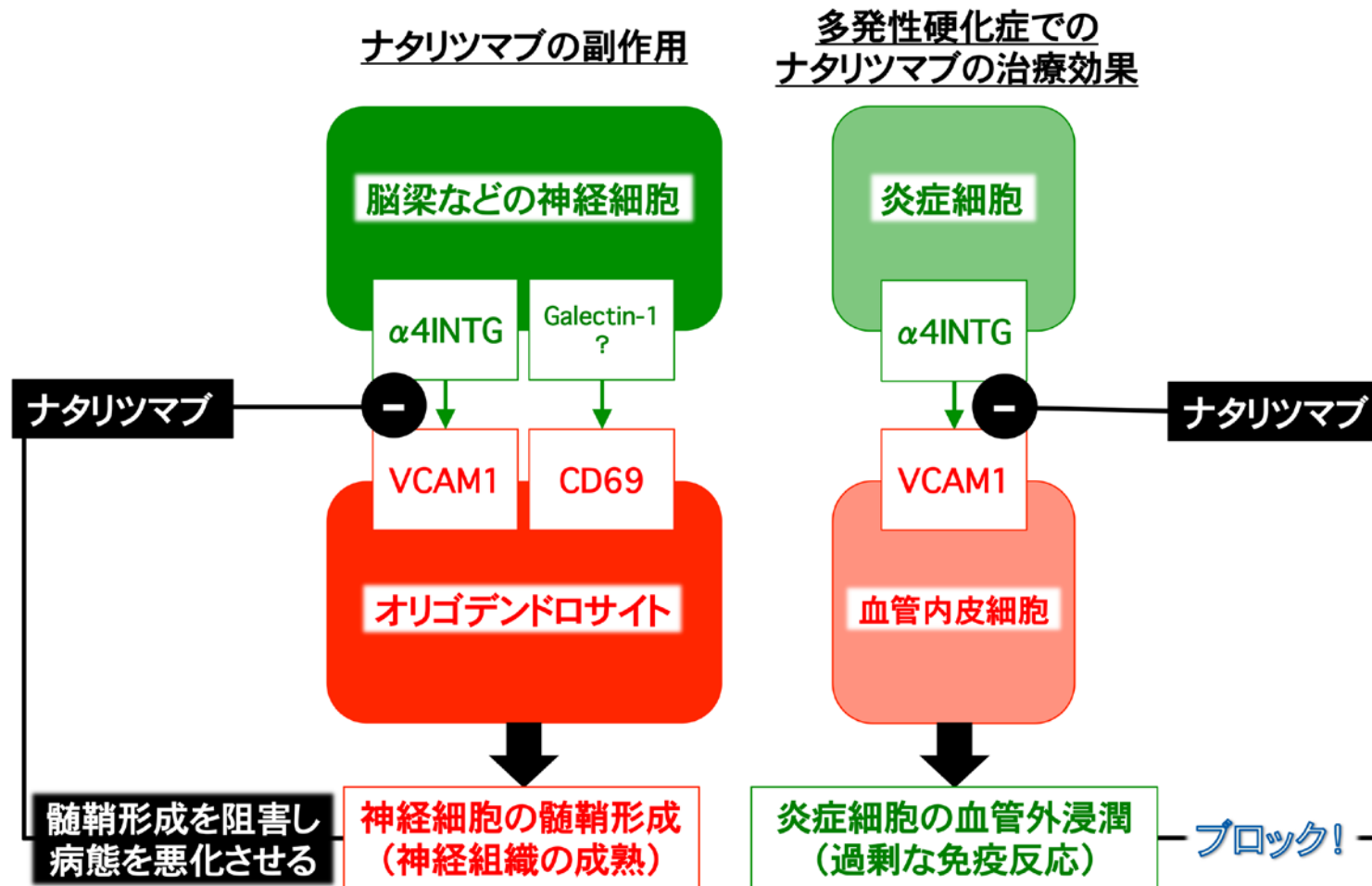
■ 発表雑誌 ■

雑誌：Nature Communications

題名：VCAM1 acts in parallel with CD69 and is required for the initiation of oligodendrocyte myelination

著者：Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Akito, Tanoue, Junji Yamauchi

リンク：<http://www.nature.com/articles/ncomms13478>



脳の炎症性疾患である多発性硬化症の抗体薬「ナタリツマブ」は、VCAM1とインテグリン($\alpha 4$ 型のINTG)の相互作用を阻害することで、過剰な免疫反応をブロックするが、一部、病態を悪化させるという副作用も知られていた。研究グループは、これが脳内のオリゴデンドロサイトにもナタリツマブの標的分子が発現し、神経組織の成熟過程を阻害するからであるということを見出した。また、この副作用は脳特異的CD69を保護することで改善されることも明らかにした。