

機関番号：82609

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791726

研究課題名 (和文) 多発性硬化症による視神経炎の発症メカニズム解明と新規治療法の開発
研究課題名 (英文) Mechanisms related to the pathogenesis of the optic neuritis and the development of new therapeutic avenues

研究代表者 郭 暁麗 (KAKU GYOUREI)

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・研究員

研究者番号：50443114

研究成果の概要 (和文)：

本研究では多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) の疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の作製にあたり myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) ペプチドを用いる。MOG 感作による EAE は強い視神経脊髄炎を示すなど、日本におけるヒト MS のモデルに近いとされており、その有用性が指摘されている。我々は MS による視神経炎の発症メカニズムを解明するため、まず神経細胞にアポトーシスを誘導する ASK1 遺伝子の欠損が EAE の重症度を与える影響を調べた。その結果、正常マウスの EAE よりも ASK1 欠損マウスの EAE の脊髄炎や視神経炎が軽減して、視機能が良好に保たれることがわかった。また新たに合成した ASK1 阻害剤が脊髄、視神経炎の症状緩和に有効であることを突きとめた (EMBO Molecular Medicine, 2010)。以上から ASK1 の抑制が MS 及び視神経炎の治療に有用な可能性が示された。またオリゴデントロサイトの発生に必要な Olig1 遺伝子の欠損マウスで EAE を作製したところ、EAE の発症が遅れることが判明した。つまり発症初期における Olig1 の抑制が MS 及び視神経炎の治療に繋がることを示唆した (PLoS ONE, 2010)。さらに抗酸化物質である spermidine を EAE に投与したところ、視神経炎が軽症化することを見出した。Spermidine は大豆、茶葉やキノコに豊富に含まれているため、food factor による MS 及び視神経炎への治療の可能性が示された (Invest Ophthalmol Vis Sci, *in press*)。

研究成果の概要 (英文)：

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of multiple sclerosis (MS), was used in our study to elucidate the possible mechanisms underlying the pathogenesis of the optic neuritis. Firstly, we investigated the effect of apoptosis-related kinase 1 (ASK1) deficiency on the severity of EAE. Our results show that ASK1 deficiency attenuates neuroinflammation in EAE, without affecting the proliferation capability of T cells. Moreover, oral treatment with a specific small molecular weight inhibitor of ASK1 suppressed EAE-induced autoimmune inflammation in both spinal cords and optic nerves. These results suggest that ASK1 may serve as a valid therapeutic target for autoimmune demyelinating disorders including MS. Secondly, we found that the deficiency of olig1, a gene important for the development of oligodendrocytes, delayed the onset of EAE disease, suggesting that the olig1 signaling pathways may be involved in the incidence rate and the severity of neurological symptoms in MS. Thirdly, we found that oral administration of spermidine, a natural component of our diet, reduced the severity of the optic neuritis, suggesting that spermidine might be suitable for the treatment of MS and optic neuritis.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 2,100,000 | 630,000 | 2,730,000 |
| 2010年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：多発性硬化症・視神経炎・グリア自然免疫・抗酸化物質

1. 研究開始当初の背景

これまで国内外における多発性硬化症 (MS) 研究はその多くが免疫学的な手法に基づいており、Th1 細胞の活性化機序や抑制法に関わるテーマがほとんどであった。一方申請者はグリア細胞に注目し、グリア活性を選択的に抑制する新規薬物 MW01-5-188WH を用いることにより、EAE マウスの症状を軽減することに成功した (Guo et al., Neurosci Res, 2007)。

2. 研究の目的

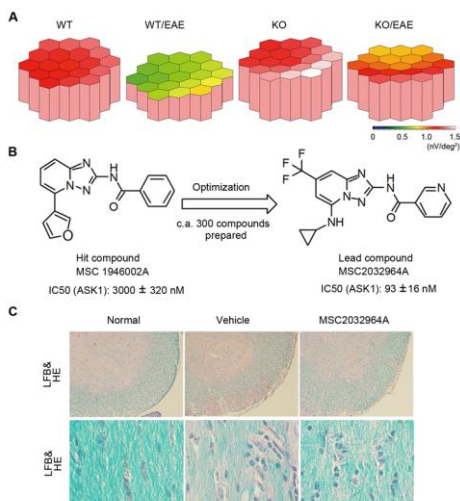
本研究では MS における視神経炎の発症メカニズムを、特にグリア細胞に注目して解析し、さらにグリア活性を標的とした薬剤を利用した治療研究を行う。

3. 研究の方法

- ① MOG 免疫による EAE の作製
- ② 組織病理学的手法
- ③ 細胞初代培養

4. 研究成果

- ① ASK1 の抑制が MS 及び視神経炎の治療に有用であることが解明された (図 1)。図 1 (A) ASK1 欠損による視機能の回復；(B) 開発された ASK1 抑制剤の分子



構造；(C) ASK1 抑制剤投与による脊髄炎及び視神経炎の改善。

- ② 発症初期における Olig1 の抑制が MS 及び視神経炎の治療に繋がることを示唆した (図 2)。

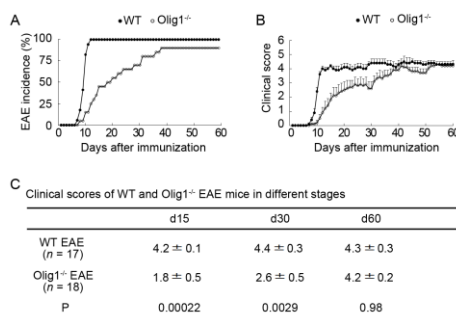
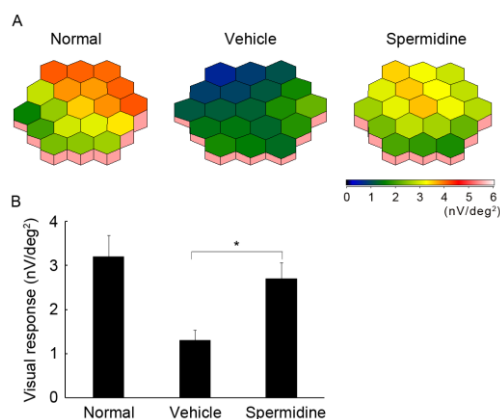


図 2 (A) Olig1 欠損による EAE 発症の遅れ；(B) 初期段階に見られる Olig1 KO EAE 症状の緩和；(C) EAE 惹起後 d15, d30, d60 でのそれぞれの clinical score。

- ③ Spermidine による MS 及び視神経炎への治療の可能性が示された (図 3)。

図 3 Spermidine 投与による視機能の改



善(A)及びその定量 (B)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Guo X., Harada C., Namekata K., Kimura A., Mitamura Y., Yoshida H., Matsumoto Y. & Harada T. Spermidine alleviates severity of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52: 2696-2703, 2011. 査読有
- ② Harada C., Guo X., Namekata K., Kimura A., Nakamura K., Tanaka K., Parada L.F., and Harada T. Glia- and neuron-specific functions of TrkB signaling during retinal degeneration and regeneration. *Nature Communications* 2: 189, 2011. 査読有
- ③ Guo X., Harada C., Namekata K., Matsuzawa A., Camps M., Ji H., Swinnen D., Jorand-Lebrun C., Muzerelle M., Vitte P., Ruckle T., Kimura A., Kohyama K., Matsumoto Y., Ichijo H. & Harada T. Regulation of the severity of neuroinflammation and demyelination by TLR-ASK1-p38 pathway. *EMBO Molecular Medicine* 2: 504-515, 2010. 査読有
- ④ Guo X., Harada C., Namekata K., Mitamura Y., Yoshida H., Matsumoto Y. & Harada T. Delayed onset of experimental autoimmune encephalomyelitis in Olig1 deficient mice. *PLoS ONE* 5(9): e13083, 2010. 査読有
- ⑤ Harada C., Namekata K., Guo X., Yoshida H., Mitamura Y., Matsumoto Y., Tanaka K., Ichijo H. & Harada T. ASK1 deficiency attenuates neural cell death in GLAST-deficient mice, a model of normal tension glaucoma. *Cell Death and Differentiation* 17: 100-102, 2010. 査読有
- ⑥ Namekata K., Harada C., Taya C., Guo X., Kimura H., Parada L.F. & Harada T. Dock3 induces axonal outgrowth by stimulating membrane recruitment of the WAVE complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 7586-7591, 2010. 査読有

- ⑦ Nakamura K., Guo X., Harada C., Mitamura Y., Matsumoto Y. & Harada T. Expression of NG2-positive cells during optic neuritis. *Japanese Journal of Ophthalmology* 54: 100-102, 2010. 査読有
- ⑧ Yoshida T., Guo X., Namekata K., Mitamura Y., Kume S. & Harada T. Expression of epiplakin1 in the developing and adult mouse retina. *Japanese Journal of Ophthalmology* 54: 85-88, 2010. 査読有
- ⑨ Guo X., Harada C., Namekata K., Kikushima K., Mitamura Y., Yoshida H., Matsumoto Y. & Harada T. Effect of geranylgeranylacetone on optic neuritis in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience Letter* 462:281-285, 2009. 査読有
- ⑩ Namekata K., Harada C., Guo X., Kikushima K., Kimura A., Fuse A., Mitamura Y., Kohyama K., Matsumoto Y., Tanaka K. & Harada T. Interleukin-1 attenuates normal tension glaucoma-like retinal degeneration in EAAC1-deficient mice. *Neuroscience Letter* 465: 160-164, 2009. 査読有

[学会発表] (計 5 件)

- ① Guo X., Harada C., Namekata K., Kimura A., Ichijo H. & Harada T. ASK1 inhibition ameliorates optic neuritis by modulating glial innate immunity. 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, 2011.3.22., Sydney.
- ② Harada T., Namekata K., Guo X., Tanaka K., Ichijo H. & Harada C. ASK1 deficiency attenuates neural cell death in a mouse model of normal tension glaucoma. 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, 2011.3.22., Sydney.
- ③ Namekata K., Harada C., Guo X. & Harada T. Optic Nerve Regeneration is Enhanced in Dock3 Overexpressing Transgenic Mice. 26th Asia Pacific Academy of Ophthalmology (APAO) Congress, 2011.3.22., Sydney.
- ④ 行方和彦、原田知加子、郭曉麗、原田高幸. 軸索伸長における Dock3 と WAVE の機能解析。BMB2010 (第 33 回日本分子生

物学会大会・第 83 回日本生化学会大会)、
2010.12.8., Kobe.

- ⑤ Namekata K., Harada C., Guo X. & Harada
T. Dock3 induces axonal outgrowth by
stimulating membrane recruitment of the
WAVE complex. Neuro 2010 (第 33 回日本
神経科学大会・第 53 回日本神経科学会
大会・第 20 回日本神経回路学会大会),
2010.9.2., Kobe.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

ASK1 に関する研究は 2011 年 1 月 4 日の朝
日新聞の朝刊で「多発性硬化症 新薬開発に
光」というタイトルでプレスリリースされた。
また、その内容は所属する東京都神経科学研
究所のホームページ及び神経研 Newsletter
にも紹介された。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

郭 暁麗(KAKU GYOUREI)
財団法人東京都医学総合研究機構・東京都神
経科学総合研究所・研究員
研究者番号：50443114

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし