

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20685

研究課題名（和文）自己免疫性神経炎症疾患におけるB細胞枯渇療法の作用機序の解明

研究課題名（英文）Affects of B cell deletion therapy on BBB

研究代表者

藤川 晋（Fujikawa, Susumu）

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40967113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：現在、新規メンブレン素材（特許申請準備中のため非公表）上で、血液脳関門構成細胞をtriple-cultureしたBBBモデルを作成中である。新規メンブレン素材を用いたBBBモデルの完成を待たずに、予備的な検討としてヒト脳微小血管内皮細胞株を用いた単層でのBBBモデルを用いて、健康人PBMCのtransmigrationに対するB細胞の影響を評価した。この実験系では、CD19陽性B細胞の除去は健康人PBMCのtransmigrationに影響を与えなかった。今後、新規メンブレン素材を用いたBBBモデルを用いて、PBMCのtransmigrationに対するB細胞の影響を評価する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中枢神経自己免疫疾患に対するCD19抗体やCD20抗体によるB細胞枯渇療法の作用機序は不明である。リンパ球同士の相互作用による自己反応性リンパ球の中枢神経浸潤制御という独自の視点から、中枢神経自己免疫疾患に対するCD19抗体やCD20抗体によるB細胞枯渇療法の作用機序を解明するための、独創的なin vitro BBBモデルを用いた研究手法を開発することができた。

研究成果の概要（英文）：Currently, we are developing a BBB model with triple-cultured blood-brain barrier constituent cells on a novel membrane material (patent pending, details not disclosed). Prior to completing the BBB model using the new membrane material, we conducted a preliminary study using a monolayer BBB model with human brain microvascular endothelial cell lines to evaluate the effect of B cells on the transmigration of healthy human PBMCs. In this experimental setup, the removal of CD19-positive B cells did not affect the transmigration of healthy human PBMCs. We plan to evaluate the impact of B cells on PBMC transmigration using the BBB model with the new membrane material in future studies.

研究分野：神経免疫

キーワード：血液脳関門

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系は本来、血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)によって免疫系から阻まれた隔絶抗原である。自己免疫性神経炎症疾患である多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)や視神経脊髄炎スペクトラム障害(Neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)では、自己反応性リンパ球や自己抗体が、血液脳関門を通過して中枢神経に侵入する過程が発症の key step である。

近年、CD19 抗体や CD20 抗体による B 細胞枯渇療法が MS や NMOSD の病態に対する優れた抑制効果を発揮することが明らかになった。末梢血に投与された CD19 抗体や CD20 抗体は BBB を通過できないため、末梢血中でその作用を発現すると考えられるが、作用機序は未知である。B 細胞枯渇療法の作用機序は、MS や NMO 発症の key step である BBB 破綻のプロセスを抑制することにあるのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、「B 細胞枯渇療法は、B 細胞とその他のリンパ球の相互作用を阻害することによって、自己反応性リンパ球の BBB 通過を抑制する結果、MS や NMO に対する治療効果を発揮する」という仮説を検証する。

3. 研究の方法

末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)に CD19 抗体または CD20 抗体を作用させ、ヒト由来 BBB 構成細胞マルチ培養下生理的流速負荷 *in vitro* BBB モデルを用いて各種リンパ球の中枢神経側への migration が抑制されるのかを評価する。

4. 研究成果

現在、新規メンブレン素材(特許申請準備中のため非公表)上で、血液脳関門構成細胞を triple-culture した BBB モデルを作成中であるが、新規メンブレン素材を用いた BBB モデルの完成を待たずに、予備的な検討としてヒト脳微小血管内皮細胞株を用いた単層での BBB モデルを用いて、健常人 PBMC の transmigration に対する B 細胞の影響を評価した。この実験系では、CD19 陽性 B 細胞の除去は健常人 PBMC の transmigration に影響を与えなかった。今後、新規メンブレン素材を用いた BBB モデルを用いて、PBMC の transmigration に対する B 細胞の影響を評価する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------