

## OS05-3 多発性硬化症における軸索再生障害因子RGMの役割

○村松 里衣子<sup>1,2</sup>, 山下 俊英<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>阪大院医, <sup>2</sup>科学技術戦略機構

多発性硬化症は、四肢の麻痺、歩行障害、感覚障害、視力障害などの症状の悪化と寛解を繰り返す指定難病である。病巣部位には炎症性細胞の浸潤があり、炎症反応の異常、特に抗原提示細胞である樹状細胞の T 細胞の活性化による中枢神経組織の傷害が病態形成に寄与すると考えられている。一方、repulsive guidance molecule(RGM) は中枢神経回路の発生や再生を阻害する作用が報告されてきた。我々は、多発性硬化症の実験モデルである脳脊髄炎マウスを用いて、樹状細胞に発現する RGM が T 細胞を活性化すること、また RGM 中和抗体を処置すると脳脊髄炎マウスにおける神経症状の発症が抑えられることを明らかにした。骨髄から分化させた樹状細胞を LPS 刺激すると RGM 発現が増大した。CD4 陽性 T 細胞を RGM 刺激すると、Rap1 の活性化を介して ICAM-1 への接着が強まった。これらの結果から RGM が樹状細胞と T 細胞の免疫シナプスを強化すると示唆された。続いて RGM の個体レベルでの役割を検討した。樹状細胞での RGM 発現を遺伝学的に抑制し脳脊髄炎を誘導すると、脳脊髄炎誘発性の神経症状が抑えられた。この結果から、樹状細胞での RGM 発現が脳脊髄炎の発症を促すことが示された。さらに脳脊髄炎モデルに RGM 中和抗体を処置し、神経症状の軽快を観察した。また、RGM 中和抗体処置によりマウスの T 細胞およびヒト多発性硬化症患者由来の血液サンプルでは、炎症性サイトカイン産生も抑制された。以上の結果は、樹状細胞に発現誘導される RGM が多発性硬化症の治療標的となることを意味する。