

神経炎症メカニズムの解明

脳における主要なプロスタグランジンであるプロスタグランジン D2 (PGD2) は生理的な状態で自然の睡眠を誘導すると考えられています。しかしながら、慢性的な神経疾患において、PGD2 は脳における免疫担当細胞であるミクログリアやアストロサイトの活性化を促して、炎症反応を増悪させることがわかりました。これは、クラーベ病のモデルマウスやアルツハイマー病(ヒトとそのモデルマウス) で確かめることができました。実際、クラーベ病のモデルマウスで PGD2 産生抑制剤を使用すると、神経病理は軽減いたします。これらの PGD2 産生抑制剤はこれらの疾患の治療薬になる可能性があります。

- Mohri et al. Hematopoietic prostaglandin D synthase is expressed in microglia in the developing postnatal mouse brain. *Glia*, 42(3): 263-274. 2003.
- Mohri et al. Prostaglandin D2 -mediated Microglia/Astrocyte Interaction Enhances Astrogliosis and Demyelination in Twitcher. *J Neurosci* 26(16):4383-93, 2006.
- Mohri et al. Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP1 receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Jun;66(6):469-80.

ところが、PGD2 は低酸素性虚血性脳症(新生児仮死はその一つです) の場合には、血流を保って虚血性の病変を小さくするように働くことがマウスのモデルにおいて示されました。医療が進んだ現代においても低酸素性虚血性脳症は一定のリスクで発生し、脳性麻痺や精神遅滞等の後遺症に苦しんでいる家族が少なくありません。PGD2 の働きを強めるような薬剤は既に開発されており、もしもこれらの薬が新生児仮死後の後遺症を軽減することができれば、我々開発に関わったものは小児科医冥利につきると言うものでしょう。

- Taniguchi et al. Prostaglandin D2 protects neonatal mouse brain from hypoxic ischemic injury. *J Neurosci*. 2007 Apr 18;27(16):4303-12.

また、PGD2 は Duchenne 型筋ジストロフィーでも産生が増えています。増加した PGD2 は筋壊死の程度をひどくすることがモデルマウスの実験からわかってきました。実際に、このマウスに PGD2 産生抑制剤を与えると、筋肉の壊死を軽減できる事を発見しました。

- Mohri I, Aritake K, Taniguchi H, Sato Y, Kamauchi S, Nagata N, Maruyama T, Taniike M, and Urade Y. Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis. *Am J Pathol*. 2009;174(5):1735-44.
- Okinaga et al. Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinated necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis. *Acta Neuropathol* 104: 377-384. 2002

・谷池 その他。ジストロフィン異常症におけるプロスタグランジンD合成酵素の発現. 厚生省精神・神経疾患研究 8~10 年度研究報告書 筋ジストロフィー及び関連疾患の臨床病態と治療法に関する研究 Page30-32. 1999.

最後に、複雑な話になりますが、PGD 2 産生酵素のひとつであるリポカリン型 PGD 2 産生酵素 (L-PGDS) は脱髄、変性、低酸素等、いろんな良からぬ 刺激を受けた脳において産生が増え、どうも良からぬ物質と結合して脳を守っているのではないかということを我々は見つけました。低酸素等の刺激を与えてわずか 15 分後には神経細胞での産生が増えます。このようなストレス蛋白としての性質を利用して強いストレスを受けた脳の場所を見つけることができるかも知れません。実際に、我々は、乳児突然死症候群で亡くなった赤ちゃんの脳で、呼吸や循環、覚醒等に影響を与える脳幹に L-PGDS が増えていることを見つけています。

・ Taniike et al. Perineuronal oligodendrocytes protect against neuronal apoptosis through the production of lipocalin-type prostaglandin D synthase in a genetic demyelinating model. *J Neurosci* 22: 4885-4896. 2002.

・ Kagitani-Shimono et al. Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase (beta-trace) is Upregulated in the B-crystallin-positive oligodendrocytes and astrocytes in the chronic Multiple Sclerosis. *Neuropath Appl Neurobiol* 32:64-73. 2006

・ Mohri et al. Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase Is Upregulated in Oligodendrocytes in Lysosomal Storage Diseases and Binds Gangliosides. *J Neurochem* 97(3):641-51, 2006.

・ Kanekiyo et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace is a major amyloid beta-chaperone in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 10;104(15):6412-7.

臨床研究では自閉症スペクトラム障害児の運動機能や聴覚過敏がどのようなメカニズムで起こるかを解析しています。

・ Hanaie et al. Altered Microstructural Connectivity of the Superior Cerebellar Peduncle is Related to Motor Dysfunction in Children with Autistic Spectrum Disorders. *Cerebellum*. 2013 in press.

・ Matsuzaki et al. Differential responses of primary auditory cortex in Autism Spectrum Disorder with auditory hypersensitivity: A magnetoencephalographic study. *Neuroreport*. 2012;25;23:113-8.