

## 制御性T細胞を用いた $\alpha$ シヌクレインパチーの新規治療法の開発

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

教授 望月 秀樹

プロジェクト概要

パーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)などは $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$  Syn)の異常凝集が見られる疾患であり $\alpha$ シヌクレインパチーとよばれる。MSAはPDに比して進行が速く発症約5年で車椅子、約8年で寝たきり、約9年で致命的転帰となる神経難病である。 $\alpha$ シヌクレインパチーに有効な根本治療はなく、特にMSAでは効果的な薬剤は極めて乏しく、治療法開発は高い患者・家族および社会的ニーズをもつ。

近年、 $\alpha$ シヌクレインパチーの病態進行に対する免疫細胞の関与が報告されている。PD患者の黒質ではミクログリアの活性化や炎症細胞の浸潤が見られ、 $\alpha$  Synに反応するT細胞が存在する。MSAでも同様に $\alpha$  Synの凝集体を認める被殻や黒質での炎症性ミクログリアの反応、T細胞の存在が示されている。発症早期のPD患者の末梢血では健常人と比較して免疫細胞のプロファイルが炎症傾向に偏っていること、運動症状の重症度と相関していることが示されている。これらは神経炎症の抑制が $\alpha$ シヌクレインパチーの進行抑制のための有望な治療ターゲットとなることを示唆している。

制御性T細胞(Treg)は研究分担者の坂口らにより同定された特異的T細胞群であり、自己組織と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制して炎症を防ぎ免疫自己寛容を誘導する作用を持つ。Tregの機能低下は自己免疫疾患等のみでなく神経変性疾患の発症にも重要な役割を果たしていると推測されている。PDの動物モデルではTregの機能不全が見られ、結果として炎症および神経変性が増悪するが、同様のTreg機能不全は患者でも確認されている。

以上より、Tregの活性化により効果的に神経炎症を抑えることができれば $\alpha$ シヌクレインパチーの治療に応用できると考えられる。そこで本研究では坂口らにより確立された、高い免疫調節活性を維持した新たなTregの調製やIL-2等の投与を $\alpha$ シヌクレインパチーモデルマウスに用いることにより、その発症あるいは症状進行抑制効果を検証し、治療応用の可能性を検討する。

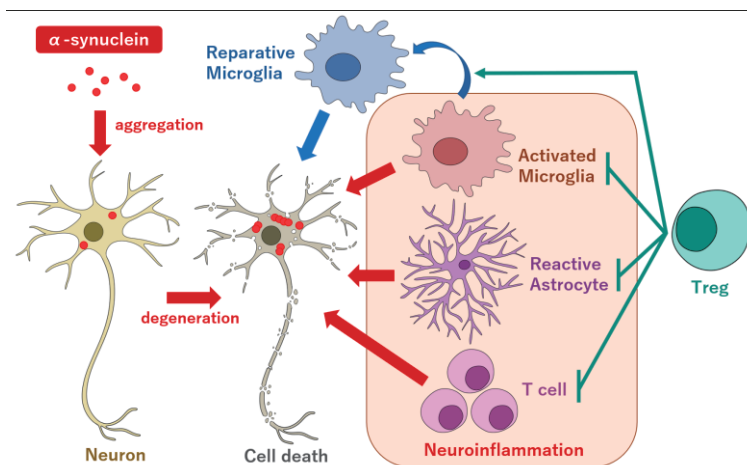


図.  $\alpha$ シヌクレイン異常凝集に伴う神経炎症とTregの作用

対象疾患：パーキンソン病、多系統萎縮症

特許情報：なし

技術の特徴：新規治療法開発

市場性、開発における課題：Treg調製の必要時間、コスト

希望する企業連携の内容：現時点では不明

# Regenerative medicine

## Development of a novel therapy for $\alpha$ -synucleinopathy using regulatory T cells

### Principal Investigator

Department of Neurology, Graduate school of Medicine, Osaka University

**Professor Hideki MOCHIZUKI**

### Project Outline

Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA) are diseases with abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ Syn) and are called  $\alpha$ -synucleinopathies. MSA is a neurological intractable disease that progresses more rapidly than PD, with a wheelchair in about 5 years, bedridden in about 8 years, and fatal outcome in about 9 years. There is no effective curative treatment for  $\alpha$ -synucleinopathy, and effective drugs are extremely scarce, especially in MSA. Patients, families and society are eagerly awaiting the development of treatments for these diseases.

Recently, the involvement of immune cells in the pathological progression of  $\alpha$ -synucleinopathy has been reported: in the substantia nigra of PD patients, microglial activation and inflammatory cell infiltration are observed, and T cells that react to  $\alpha$ Syn are present in them. Similarly in MSA, inflammatory microglial responses and the presence of T cells in the putamen and substantia nigra, where aggregates of  $\alpha$ Syn are found, have been shown. In the peripheral blood of PD patients with early onset PD, the immune cell profile has been shown to be biased toward inflammatory tendencies and correlated with the severity of motor symptoms, compared to healthy controls. These suggest that suppression of neuroinflammation is a promising therapeutic target for inhibiting the progression of  $\alpha$ -synucleinopathy.

Regulatory T cells (Tregs) are a group of specific T cells identified by co-investigator Sakaguchi et al. that prevent inflammation and induce immune self-tolerance by suppressing the activation and proliferation of lymphocytes that react with self-tissue. In animal models of PD, Treg dysfunction is observed, resulting in increased inflammation and neurodegeneration, and similar Treg dysfunction has also been observed in patients.

Thus, we believe that the efficient suppression of neuroinflammation by activation of Tregs could be applied to the treatment of  $\alpha$ -synucleinopathy. In this study, we will examine the possibility of suppressing the onset or progression of  $\alpha$ -synucleinopathy by administrating of novel Tregs with high immunomodulatory activity and IL-2 to a mouse model of  $\alpha$ -synucleinopathy.

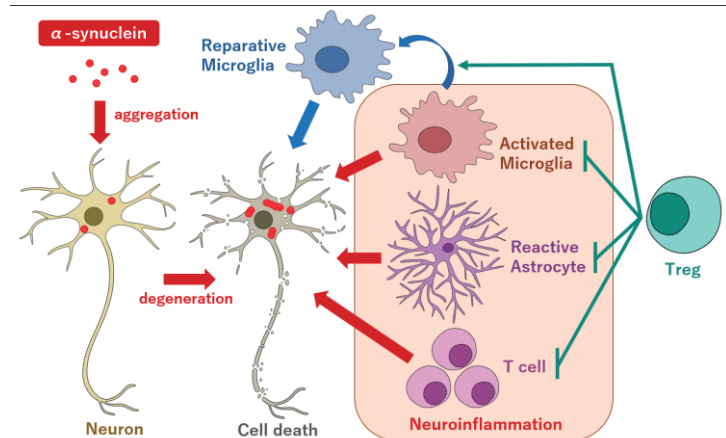


Figure. Neuroinflammation and Treg actions associated with abnormal alpha-synuclein aggregation.

Target diseases: Parkinson's disease, multiple system atrophy

Patent Information: None

Technology features: Development of new treatment methods

Marketability and development challenges: Time and cost required for Treg preparation

Details of desired corporate collaboration: Unknown at this time