

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2006～2010

課題番号：18109009

研究課題名 (和文) 多発性硬化症の臨床に有用なバイオマーカーの探索と確立に関する研究

研究課題名 (英文) Exploration and Identification of Biomarkers of Multiple Sclerosis Which is Relevant for Management and Research of MS

研究代表者 山村 隆 (YAMAMURA TAKASHI)

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部・部長

研究者番号 90231670

研究分野：神経免疫学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：多発性硬化症、NK 細胞、バイオマーカー、CD11c

## 1. 研究計画の概要

多発性硬化症 (MS) 患者の疾患活動性を評価する指標として、NK 細胞の CD11c 分子発現レベルに着目し、その臨床的意義を明らかにする。また、MS 病態と関連するバイオマーカーを NK 細胞発現分子の中から同定し、臨床で利用できるようにすることを目標としている。

## 2. 研究の進捗状況

CD11c 発現と NK 細胞数およびクラスターリン (CLU) 遺伝子発現が逆相関することを新たに見いだした。また、NK 細胞の CD11c 発現の亢進が再発の前触れとなる症例を複数同定することに成功した。

## 3. 現在までの達成度

MS の病勢が NK 細胞の分子発現に反映されることが確認され、MS のバイオマーカー研究の中でユニークな視点を持った研究成果を挙げている。インターフェロンやステロイド治療を受けている症例が増加したために、治療薬の影響を排除できる症例は、想定していたよりも少なく、研究の達成度は予定よりも、やや遅れている。

## 4. 今後の研究の推進方策

国立精神・神経センターの多発性硬化症センターとしての機能を活用し、患者コンサルトなどの活動を通して、未治療の症例数の増加を目指しているところである。

## 5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Sato, W., T. Aranami, and T. Yamamura. 2007. Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5- phenotype. J. Immunol. 178:7525-7529. (査読あり)
2. Satoh, J., M. Nakanishi, F. Koike, H. Onoue, T. Aranami, T. Yamamoto, M. Kawai, S. Kikuchi, K. Nomura, K. Yokoyama, K. Ota, T. Saito, M. Ohta, S. Miyake, T. Kanda, T. Fukazawa, and T. Yamamura. 2006. T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. J. Neuroimmunol. 174:108-118. (査読あり)
3. Aranami, T., S. Miyake, and T. Yamamura. 2006. Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis. J. Immunol. 177:5659-5667. (査読あり)

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Yamamura, T., Orphan nuclear receptor NR4A2 and inflammatory cascade of MS/EAE. October 29, 2008 IXth International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA
2. 山村 隆、多発性硬化症の病態解析から治療標的の同定へ。2008年10月18日

- 日本臨床免疫学会、東京
3. 山村 隆、多発性硬化症の分子病態と治療標的。2008年7月24日、日本臨床分子医学会、神戸
  4. 山村 隆、免疫疾患としての多発性硬化症。2008年5月16日、日本神経学会総会、横浜
  5. 山村 隆、特別講演 V. 免疫制御システムと神経免疫疾患。2008年4月17日、第20回日本神経免疫学会、新潟
  6. Yamamura, T. Regulatory networks in the immune system、12.8, 2007、International Symposium on Multiple Sclerosis- advances in basic research and immunotherapy - Im Horsaalzentrum des Katholischen Klinikums Bochum、Bochum, Germany
  7. Yamamura, T. The role of IL-5 producing NK and NKT cells in the human immune homeostasis.、Nov. 21, 2007、Symposium 8. Human immunity and immune intervention. The 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology、Tokyo
  8. Yamamura, T. Microarray analysis identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. Panel Session 5 Advancing Microarray Technology in Geriatric Psychoneuropharmacology、11.1, 2007、7<sup>th</sup> International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), San Diego, USA
  9. 山村 隆、多発性硬化症の臨床免疫学。10.20, 2007、Plenary lecture 3. 第35回日本臨床免疫学会総会、大阪
  10. Yamamura, T. Regulation of Autoimmune Diseases by Invariant T-cells (NKT cells and MAIT cells)、10.12, 2007、The 20th NAITO Conference on Innate Immunity in Medicine and Biology [III]、Shonan Village Center
  11. Yamamura, T. Regulatory roles of invariant T cells in autoimmune inflammation、8.22, 2007. Main Symposium. Mechanisms of inflammatory diseases. 13<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Rio, Brazil,
  12. Yamamura, T. NK cells and multiple sclerosis: Do the innate cells mirror temporal disease activity?、4.13, 2007、Pécs-Tübingen Neuroimmunology Days 2007。Pécs

[図書] (計 2 件)

1. Role of NK Cells and Invariant NKT

Cells in Multiple Sclerosis.

Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T.

Results Probl Cell Differ. 2009 Jul 7.

[Epub ahead of print] Springer

2. NKT cells and autoimmune diseases:

unraveling the complexity.

Miyake S, Yamamura T.

Curr Top Microbiol Immunol.

2007;314:251-67. Springer

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] 特になし