

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 4 月 21 日現在

機関番号：10101  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2014～2015  
課題番号：26860654  
研究課題名(和文) 多発性硬化症における innateT細胞の機能に関する研究

研究課題名(英文) innate T cells in multiple sclerosis

## 研究代表者

廣谷 真(Hirotani, Makoto)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60399920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では多発性硬化症患者と健常者より末梢血を採取し、mucosal associated invariant T(MAIT)細胞の出現割合やサイトカイン産生能などの機能解析を行った。健常群とdisease modifying therapyを受けていない群ではMAIT細胞の出現割合に有意差はなかったが、フィンゴリモド(FTY720)治療群では治療期間依存性にMAIT細胞の出現割合が増加することが判明した。

研究成果の概要(英文)：We aimed to analyze the function of mucosal associated invariant T (MAIT) cells in multiple sclerosis. The frequency of MAITs, the cell surface antigen expression profiles in MAITs, and the cytokine production from MAITs in the peripheral blood of healthy donors (HD), disease modifying therapy-free (non-DMT), Interferon-beta, and FTY720-treated patients were analyzed. Although there was little difference in the frequency of MAITs between HD and non-DMT subjects, FTY720 has increased the relative frequency of MAITs in a time-dependent fashion.

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経免疫 多発性硬化症 innate T細胞

## 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症(Multiple Sclerosis: MS)はおもに 20-40 歳代の青年期に多く発症する神経難病のひとつである。脱髄を主体とした中枢神経系の炎症性疾患であり、中枢神経の複数の部位に病変が存在し(空間的多発性)また増悪と寛解を繰り返す(時間的多発性)ことを特徴とする。免疫・遺伝・感染・環境等、様々な因子が疾患に影響を及ぼすと考えられており、近年その病態解析が精力的に行われているが、発症の分子機序は不明である。

リンパ球など単核球は免疫反応を担う細胞であるが、これが MS において病巣に浸潤していることがしばしば観察される。単核球はそれぞれ固有の抗原を発現し、サイトカイン・化学的メディエーター等を介して、他の細胞を活性化あるいは抑制しながら、病態に影響を及ぼすと考えられる。しかし、MS において具体的にどのリンパ球がどのようなメディエーターを介して疾患を惹起・維持しているのか等、病態における分子機序については未解明である。

近年の疫学調査によって、MS の有病率が本邦もふくめて世界的に上昇していることが明らかになってきた。その要因として衛生環境や食生活の変化が腸内細菌叢を介して単

核球機能に影響を与えている可能性が指摘されている。

innate T 細胞は多様性を有しない T 細胞抗原受容体を発現し、ペプチド以外のリガンドを認識して、敏速に免疫反応にあずかる細胞群の総称である。代表例として T 細胞、natural killer T (NKT) 細胞、mucosal associated invariant T (MAIT) 細胞などがあげられる。このうち MAIT 細胞はヒトやマウスの消化管固有粘膜層に局在し、ヒト T 細胞における主要集団である。MAIT 細胞は多発性硬化症の中枢神経脱髄巣に浸潤していることが報告されており、その病態形成に関与していると考えられる。

従ってこれら innate T 細胞について詳細な知見を得ることは多発性硬化症の発症・維持にかかるメカニズムの本質に迫ることとなり、現在原因療法が存在しないこれら疾患に対する新規治療法開発を可能にするものである。

## 2. 研究の目的

本研究では MS 患者の innate T 細胞機能解析を行い、その病態との関連を評価すること、また MS 進行予防薬による innate T 細胞機能の変化を評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 北海道大学病院ならびに関連施設病院に通院している再発寛解型 MS(寛解期)36 例と、健常コントロール 16 例を対象とし、末梢血を採取した。MS の診断は McDonald による基準(2010 年)を用いた。MS 患者は進行予防薬(disease modifying therapy: DMT)を受けている 19 例(インターフェロン : 12 例、フィンゴリモド・FTY720 : 7 例)、DMT を受けていない(non-DMT) 17 例から形成された。とくに FTY720 治療群は治療前、治療 3 か月・12 か月・24 か月・36 か月後に経時的に採血を行った。なお、本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会で承認を得て、対象者からは文書で同意を得た。

(2) 対象者より採取した末梢血単核球の各種表面抗原をフローサイトメトリーで測定した。また phorbol 12-myristate 13-acetate と ionomycin による単核球の刺激を行い、各種サイトカイン産生を測定した。

### 4. 研究成果

健常群と non-DMT 群では MAIT 細胞 ( $V\alpha 7.2^+ CD161^{high}$ ) の出現割合に有意差はなかったが

(図 1) FTY720 群では治療期間依存性に MAIT 細胞の出現割合が増加することが判明した(図 2)。MS の進行予防における FTY720 の作用機序のひとつに MAIT 細胞への作用があることが示唆された。

図 1

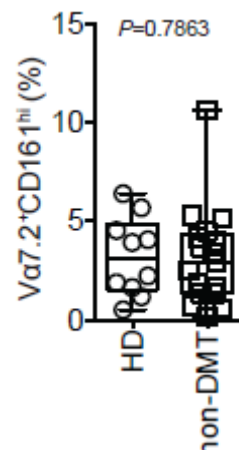
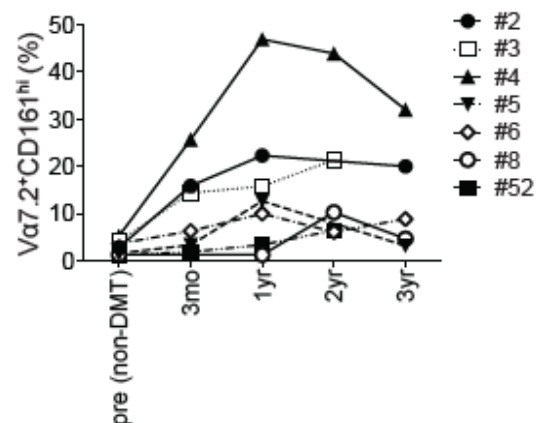


図 2



### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

廣谷 真 (HIROTANI MAKOTO)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：60399920

### (2) 研究協力者

若尾 宏(WAKAO HIROSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10280950

### (3)連携研究者

佐々木秀直 (SASAKI HIDENAO)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号： 80281806