

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04045

研究課題名(和文) 免疫性神経疾患を修飾する新たな内分泌性制御因子と環境因子のクロストーク

研究課題名(英文) Cross-talk between endocrine and environmental factors in neuroimmune disorders

研究代表者

山村 隆 (Yamamura, Takashi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・特任研究部長

研究者番号：90231670

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では慢性神経炎症を惹起するEomes陽性Th細胞(Raveney et al. Nat Comm 2015)の誘導が抗原提示細胞(APC)の分泌する乳中分泌ホルモンプロラクチンに依存することを明らかにした。さらにB細胞、マクロファージ、ミクログリアが介在するEomes陽性Th細胞生成の包括的な理解を深化させ、同細胞の神経変性疾患発症への関与や治療標的としての意義について世界に先駆けて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Eomes陽性Th細胞は二次進行性MS、ALS、アルツハイマー病のマウスモデルや患者検体で検出され、神経変性の病態解明において重要な研究対象になることを明確にした。リガンドORF-1の同定にも成功し、Eomes陽性Th細胞を制御する治療薬の開発、ひいては難治性脳疾患の克服につながる社会的意義の深い成果が挙げられた。

研究成果の概要(英文)：Eomes+ Th cells are cytotoxic lymphocytes that are increased in the peripheral blood of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) (Raveney et al. Nat Comm 2015). In this project, we have revealed that Eomes+ Th cells are induced in the inflammatory milieu within the brain through interactions with B cells and macrophages producing prolactin. Our results also showed that interplays between the Eomes+ cytotoxic lymphocytes and microglia are vital in causing neuroinflammation and associated neurodegeneration. The pathogenic role of Eomes+ Th cells is not restricted to SPMS, but to neurodegenerative disorders such as ALS. Cells and molecules involved in the generation or effector functions of Eomes+ Th cells are potential targets of future therapy in neurodegenerative disorders.

研究分野：神経病態免疫学

キーワード：免疫性神経疾患 内分泌性免疫制御因子 環境因子 プロラクチン Eomes+ Th細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) Eomes 陽性ヘルパーT細胞(Eomes 陽性 Th 細胞)と APC 由来内分泌性因子

2015年に山村、大木らにより、Eomes 陽性 Th 細胞が慢性炎症を伴う二次進行性 MS(SPMS)患者および、その動物モデル(NR4A2 cKO マウスに誘導した遅発性・慢性型 EAE)で特異的に増加していることが報告された (*Nat Comm* 2015)。慢性炎症の新たな理解や治療法開発に繋がる可能性に基づき、同細胞の生成過程・機序の解明に向けた研究を開始した。本研究申請に先立って、SPMS モデルマウスの脳内炎症から分離された抗原提示細胞(APC)(本報告書では末梢から中枢神経系に流入したマクロファージや B 細胞)には Eomes 陽性 Th 細胞を誘導する能力のあることを確認し、APC の Eomes 陽性 Th 細胞誘導能は、そのプロラクチン産生能に関連があることを示唆するデータを得ていた。

(2) Eomes 陽性ヘルパーT細胞と慢性神経炎症

NR4A2 cKO マウスを MOG35-55 ペプチドで感作すると、約1ヶ月後に遅発性・慢性型 EAE が誘導される (*Nat Comm* 2015)。同 EAE マウスでは、通常の EAE で誘導される MOG35-55 特異的 Th1 細胞や Th17 細胞は誘導されず、代わりに Granzyme B を産生し細胞障害活性を有する Eomes 陽性 Th 細胞が中枢神経系に浸潤することが確認された。Eomes 陽性 Th 細胞の機能を解析し治療薬をスクリーニングするうえで、この EAE モデルは有力なツールとなると確信していた。EAE モデルの中枢神経系からリンパ球を分離しフローサイトメーターで解析する技術確立し、ヒト脳病態の解析にも使用できる準備を完了していた。

(3) Preproenkephalin 陽性 CD69⁺CD103⁺制御性 T 細胞(Treg)分画の研究

MS に類似した再発・寛解型 EAE を発症する SJL/J マウスにおいて、EAE 再発抑制には制御性 T 細胞(T reg)の中でも、CD69⁺CD103⁺分画が決定的に重要であることを発見した(林、山村)。この分画の特徴として、脳内エンドルフィンの一種エンケファリンの前駆体である preproenkephalin(PENK)の発現亢進が確認された。この PENK 陽性 CD69⁺CD103⁺ T reg の誘導機序、作用機序を解明することにより、新たな治療法の開発の道筋が見えるのではないかと考えていた。

2. 研究の目的

(1) Eomes 陽性ヘルパーT細胞(Eomes 陽性 Th 細胞)と APC 由来内分泌性因子

Eomes 陽性 Th 細胞の生成機序を明らかにし、同細胞誘導に関与する分子(プロラクチンを含む)を標的とする治療の可能性を探索することと、Eomes 陽性 Th 細胞を介した神経変性疾患発症のメカニズムを解明し、新たな治療に繋げることを目的にした。

(2) Eomes 陽性ヘルパーT細胞と慢性神経炎症

二次進行性 MS(SPMS)、一次進行性 MS(PPMS)、再発・寛解型 MS(RRMS)それぞれにおける Eomes 陽性 Th 細胞の関与を明らかにするとともに、脳内病巣における同細胞の存在を証明することを目的にした。また、ALS やアルツハイマー病などの神経変性疾患の動物モデル、および患者検体における Eomes 陽性 Th 細胞の関与を検証し、Eomes 陽性 Th 細胞を介した神経変性過程における細胞間相互作用を明らかにすることも目的にした。

(3) Preproenkephalin 陽性 CD69⁺CD103⁺制御性 T 細胞(Treg)分画の研究

同細胞の誘導を規定する細胞間相互作用を明らかにし、Treg を誘導する新たな治療の創製につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Eomes 陽性 Th 細胞と APC 由来内分泌因子

B6 マウスに誘導した EAE の発症早期、中期、後期に、マウス脳から免疫細胞を分離し、Eomes 陽性 Th 細胞の炎症病巣内の増減を解析するとともに、DNA マイクロアレイで B 細胞やマクロファージ APC の遺伝子発現解析を実施した(詳細は Zhang et al. PNAS 2019)。解析の結果、Eomes 陽性 Th 細胞誘導との関連が示唆されたプロラクチンの関与を検証した。試験管内で抗 CD3 抗体存在下に活性化されるナイーブ T 細胞に、プロラクチン添加によって誘導される Eomes 量を解析した(Zhang et al. PNAS 2019)。またプロラクチンの分泌抑制薬であるブロモクリプチンや PRL 発現に関与する転写因子 Zbtb20 の siRNA を EAE マウスに投与する実験を実施し、プロラクチン阻害による自己免疫疾患抑制と Eomes 陽性 Th 細胞の関連について研究した。EAE マウスの脳内炎症性サイトカイン量を測定するとともに、プロラクチンおよび Zbtb20 発現に促進的に働くサイトカインを探索した(Zhang et al. PNAS 2019)。

NR4A2 cKO マウスに遅発性・慢性型 EAE モデル(SPMS モデル)を誘導。ミクログリアの活性化を抑制するミノサイクリンを投与して、その治療効果を検討した。またシングルセル RNA-Seq 解析で遅発性・慢性型 EAE の脳内のさまざまなミクログリア亜集団の動態を解析し、病態に関わる重要な分画を同定した。さらに脳内炎症部位から神経細胞やミクログリアを分離し、その mRNA がコードするタンパク質・ペプチドに対する Eomes 陽性 Th 細胞の反応性を検証した(Zhang et al. Cells 2023)。

(2) Eomes 陽性ヘルパー T 細胞と慢性神経炎症

MS、ALS およびアルツハイマー病患者の末梢血 PBMC 分画における Eomes 陽性 Th 細胞頻度を、フローサイトメーターで解析した(詳細は Raveney et al. PNAS 2022)。MS ではさまざまな病型、さまざまな疾患活動性を有する症例の試料を解析対象とした。NCNP で経験した SPMS 剖検例の脳組織からリンパ球を分離し、Eomes 陽性 Th 細胞の頻度をフローサイトメーターで解析した。

(3) Preproenkephalin 陽性 CD69⁺CD103⁺制御性 T 細胞(Treg)分画の研究

EAE は SJL/J マウスに PLP136-150 または PLP139-151 ペプチドで感作することによって誘導した。それぞれの EAE モデルにおいて、臨床症状の変化、Treg 亜分画の変化などを解析した。また PLP136-150、PLP139-151 それぞれのマウス MHC class II (I-A^b) 分子との結合安定性を in silico で解析した(J Autoimmunity 投稿中)。

4. 研究成果

(1) プロラクチンによる Eomes 陽性 Th 細胞誘導が神経系慢性炎症に関与することを証明

EAE の初期相とは異なり、後期相には中枢神経系炎症病巣で granzyme B を産生する Eomes 陽性 Th 細胞が増加することを確認した。また同じ時期に EAE マウスの脳から分離された B 細胞・骨髄由来 APC には、ナイーブ T 細胞に Eomes の発現を誘導する能力があることを明らかにした(Zhang et al. PNAS 2019)。また、まったく予想していなかったことであるが、DNA マイクロアレイにより、EAE 炎症後期相の脳浸潤 APC が乳汁分泌ホルモンであるプロラクチンを強く発現することが確認されたことから、プロラクチンが Eomes⁺ Th 細胞を誘導する可能性を検証した。In vitro 実験の結果、プロラクチンを添加することにより、試験管内で CD3 刺激を受けたナイーブ T 細胞が Eomes⁺ Th 細胞へと変化することが確認された。次に in vivo のプロラクチン阻害が EAE を修飾する可能性を検証したが、プロラクチン阻害剤であるブロモクリプチン投与により EAE の臨床症状は顕著に抑制され、あわせて中枢神経系内の Eomes⁺ Th 細胞も減少した。

脳下垂体でのプロラクチン産生は、転写因子 Zbtb20 に依存することがわかっていたので、脳病巣から分離した APC における Zbtb20 の発現を比較すると、後期 EAE から分離した APC で Zbtb20 が亢進していた。特異的 siRNA により Zbtb20 の発現を阻害すると、in vitro でプロラクチン産生が抑制された。また EAE マウスに

Zbtb20 特異的な siRNA を投与すると、脳内の Eomes 陽性 Th 細胞数とともに、後期 EAE 病態が有意に抑制された。また IL-1、IL-6、IL-9、IL-12、IL-33、IFN- α/β 、IFN- γ など炎症と関連するサイトカインが、B 細胞の Zbtb20 とプロラクチンの発現を促進することを確認した。また EAE マウスの脳脊髄液中では IL-1、IL-6、IL-12 の濃度が増加していた。これら炎症性サイトカインが、プロラクチン産生の促進に関与することが推測された。

近年では、早期に薬効の強い薬剤を導入することによって、SPMS の発症が有意に抑制されることが明らかになっている。一方で治療が遅れると、脳内で炎症を繰り返し、それに付随して産生される炎症性サイトカインが APC の Zbtb20 発現を誘導し、Zbtb20 依存的プロラクチン産生が促進される。その結果、Eomes 陽性 Th 細胞の生成が誘導され SPMS を発症することが、一連の研究結果から推定される。MS 病態進行の根本的な理解につながることで評価され、スタンフォード大学 Steinman 教授の推薦により論文は PNAS に掲載された (Zhang et al. *PNAS* 2019)。

(2) Eomes 陽性 Th 細胞とクロストークするミクログリアサブセット

プロラクチン産生 APC による Eomes 陽性 Th 細胞誘導は急性炎症において重要であるが、一方でマクロファージや B 細胞の寿命が短いことから、脳内慢性炎症における役割は明らかではない。Eomes 陽性 Th 細胞が脳内でどのように持続的に活性化し、神経細胞障害を引き起こすのか、生存期間の長いミクログリアの役割に興味を持たれた。シングルセル RNA-Seq 解析技術の進歩に伴って、神経変性病態に関連したミクログリアサブセットとして Disease-associated microglia (DAM) が注目されているが、脳内には他にも多様な性質を持つミクログリア亜集団が不均一に分布する。ミクログリアは APC として T 細胞活性化を引き起こす機能を持つことは示されていたが、ミクログリアが神経細胞死を引き起こす機序の詳細は不明であった。

Eomes 陽性 Th 細胞が主要な病原性 T 細胞である遅発性・慢性型 EAE (Raveney et al. *Nat Comm* 2015) に、ミクログリアの活性化を抑えるミノサイクリンを投与したところ、EAE の麻痺症状は抑制され、中枢神経内の Eomes 陽性 Th 細胞が減少した。さらに脳内ミクログリアを分離しシングルセル RNA-Seq 解析を実施したところ、同定されたさまざまなミクログリア集団のなかで、I 型インターフェロン (IFN-I) による活性化の痕跡を示す亜集団 (IFN ミクログリア) と MHC クラス II を強く発現する亜集団 (MHC II ミクログリア) が増加していることがわかった。IFN ミクログリアにより産生される IFN-I の役割が推定されたので、つぎに SPMS EAE モデルに抗 IFN-I 受容体抗体を投与したところ、麻痺症状の改善とともに中枢神経内 Eomes 陽性 Th 細胞が著明に減少した。増加している MHC II ミクログリアが Eomes 陽性 Th 細胞に提示する抗原の探索も行い、中枢神経由来自己抗原の関与が示唆された。その一つがゲノム内を転移する因子として知られるレトロトランスポゾンである LINE-1 に由来する ORF-1 タンパク質であることを明らかにした (Zhang et al. *Cells* 2023)。

さらに ALS の動物モデル mSOD1 マウスやアルツハイマー病のモデル 5xFAD マウスの脳内でも Eomes 陽性 Th 細胞の集積が確認され、ORF-1 タンパクを認識して Granzyme B を産生して神経細胞死を誘導することも確認された (Takahashi et al. *iScience* 2022)。免疫性神経疾患である MS の慢性進行期には、神経変性疾患としての側面が強いことが以前から示唆されてきたが、Eomes 陽性 Th 細胞が SPMS と ALS モデルの両者で確認されたことは、免疫性神経疾患と神経変性疾患の重なる部分において Eomes 陽性 Th 細胞が神経細胞障害に関与するという、新しいコンセプトを生むことになった (山村、大木)。

(3) 二次進行性MS (SPMS)の免疫病態と Eomes 陽性Th細胞

2015年にSPMS患者の末梢血におけるEomes陽性Th細胞数増加を記載したが(Nature Comm 2015)症例数は少なく、一次進行型MS (PPMS)との比較はされず、病勢との関連も解析されていなかった。本研究が始まってから多くの患者試料を解析した結果、Eomes陽性Th細胞の増加はSPMSに限られ、その中でも疾患活動性の強い病期(progressive stage)に限られることが明らかになった(Raveney et al. PNAS 2022)。病理学的な検討では、SPMSとPPMSの間には差異は見られないと言われてきた。最近ではPPMSの髄液中に脱髄惹起性自己抗体が検出されるという報告も出てきているが、我々は世界で初めてSPMSとPPMSを区別するバイオマーカーEomes陽性Th細胞を同定したことになる。またEomes陽性Th細胞数の測定は、RRMSとSPMSの鑑別にも有用であり、SPMSに特化した薬剤への変更、SPMSを対象とする医薬品の開発などにおいて有用であることが示唆された(PNAS 2022)。

(4) Preproenkephalin 陽性 CD69⁺CD103⁺制御性 T 細胞(Treg)分画の研究

SJL/JマウスをPLP139-151で感作すると、RRMSに類似した再発・寛解型EAEが誘導される。しかしわずかに配列の異なるPLP136-150で感作すると、EAEは単相性になり、さらにEAE誘導に対する抵抗性を獲得することが研究の発端である。その後の研究で、PLP136-150によって強力な制御性T細胞(Treg)が誘導され、そのなかでもCD69⁺CD103⁺分画の増加傾向が顕著であり、実際にこの分画には顕著なEAE抑制活性を有することが確認された。PLP139-151とPLP136-150の免疫原性詳細に検討したところ、PLP136-150は規定量の10分の1のペプチドによってもEAEが誘導できることが確認された。すなわちPLP139-151と比較してPLP136-150はEAE惹起能が強力であり、またCD69⁺CD103⁺Tregの誘導能も強力であることが証明された。これら二種類のペプチドの免疫原性の差異について、当初MHC class II分子への結合能の差異では説明が困難だと思われた。それは、ペプチドのflanking residuesは異なるものの、いずれのペプチドもI-As結合に必須の残基を共有していたからである。しかし東大桜庭博士との共同でin silico解析を実施したところ、PLP139-151のI-As結合は安定性に問題があることが証明された(論文投稿中)。この不安定なMHC class II結合がPLP139-151の免疫原性の減少につながり、それがTreg誘導の減弱、再発型EAEの誘導につながるものと考えられた。一連の研究は、一過性で回復する自己免疫疾患と慢性的に経過する自己免疫疾患の違いを理解する上で、感作ペプチドのMHC class IIとの安定性の厳密な理解がきわめて重要であることを初めて明らかにしたものである。またペプチドワクチンの開発において、単にMHC class II結合残基を揃えるだけでなく、flanking residueによって修飾されるMHC結合能の不安定化まで考慮する必要のあることを明示した。自己免疫の研究領域では斬新かつ独創的な成果であるが、免疫学の広い分野に適用可能な知見が得られたものと考えている。

<引用文献>

1. Zhang, C., B.J.E. Raveney, H. Hohjoh, C. Tomi, S. Oki, and T. Yamamura: Extrahypothalamic prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating neuroinflammation. *PNAS* 116: 21131-21139, 2019
2. Raveney, B.J.E., W. Sato, D. Takewaki, C. Zhang, Y. Lin, T. Okamoto, M. Araki, Y. Kimura, N. Sato, T. Sano, Y. Saito, S. Oki, and T. Yamamura. Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4⁺ T cells in secondary progressive multiple sclerosis. *PNAS* March 16, 2021 118 (11) e2021818118
3. Takahashi, F., C. Zhang, H. Hohjoh, B. Raveney, T. Yamamura, N. Hayashi, and S. Oki: Immune-mediated neurodegenerative trait provoked by multimodal derepression of long-interspersed nuclear element-1. *iScience*, 25, issue 5, 104278, 2022
4. Zhang, C., B. Raveney, F. Takahashi, H. Hohjoh, T-w. Yeh, T. Yamamura, and S. Oki. Pathogenic microglia orchestrate neurotoxic properties of Eomes-expressing helper T cells. *Cells* 12(6), 868; 2023.
Doi.org/10.3390/cells12060868

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Sato, W., H. Ono, T. Matsutani, M. Nakamura, I. Shin, K. Amano, R. Suzuki, and T. Yamamura	4. 巻 95
2. 論文標題 Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	6. 最初と最後の頁 245-255
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbi.2021.03.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kimura, K., Y. Lin, H. Yamaguchi, W. Sato, D. Takewaki, M. Minote, Y. Doi, T. Okamoto, R. Takahashi, T. Kondo, and T. Yamamura	4. 巻 90
2. 論文標題 Th1-CD11c+ B cell axis associated with response to plasmapheresis in multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ann Neurol	6. 最初と最後の頁 595-611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ana.26202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Raveney, B.J.E., W. Sato, D. Takewaki, C. Zhang, Y. Lin, T. Okamoto, M. Araki, Y. Kimura, N. Sato, T. Sano, Y. Saito, S. Oki, and T. Yamamura	4. 巻 118
2. 論文標題 Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 e2021818118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2021818118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takewaki, D., W. Suda, W. Sato, L. Takayasu, N. Kumar, K. Kimura, N. Kaga, T. Mizuno, S. Miyake, M. Hattori, and T. Yamamura	4. 巻 117
2. 論文標題 Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PNAS	6. 最初と最後の頁 22402-22412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2011703117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Zhang C, Raveley BJE, Hohjoh H, Tomi C, Oki S, & Yamamura T	4. 巻 116
2. 論文標題 Extrapituitary prolactin promotes generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 21131-21139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1906438116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kadowaki, A., Saga, R., Lin, Y., Sato, W., & Yamamura, T	4. 巻 142
2. 論文標題 Gut microbiota-dependent CCR9+ CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 916-931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura, T., I. Kleiter, K. Fujihara, J. Palace, B. Greenberg, B. Zakrzewska-Pniewska, F. Patti, C.-P. Tsai, A. Saiz, H. Yamazaki, Y. Kawata, P. Wright, & J. De Seze	4. 巻 381
2. 論文標題 Trial of Satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Engl J Med	6. 最初と最後の頁 2114-2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1901747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chihara N, Matsumoto R, Yamamura T	4. 巻 42
2. 論文標題 Plasmablasts and neuroimmunological disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 103-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2019.1659476	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato W, Yamamura T	4. 巻 130
2. 論文標題 Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 104517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.104475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kadowaki, A., R. Saga, Y. Lin, W. Sato, and T. Yamamura	4. 巻 142(4)
2. 論文標題 Gut microbiota-dependent CCR9+CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 916-931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 佐藤和貴郎, 山村隆	4. 巻 89 (2)
2. 論文標題 腸内細菌と多発性硬化症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 186-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oki S	4. 巻 S0197-0186 (18)
2. 論文標題 Eomes-expressing T-helper cells as potential target of therapy in chronic neuroinflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 30302-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2018.11.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyake, S., and T. Yamamura	4. 巻 329
2. 論文標題 Gut environmental factors and multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 20-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroim.2018.07.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計36件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 18件)

1. 発表者名 Sato W, Yamamura T
2. 発表標題 Development of blood biomarker using deviated B cell receptor repertoire in ME/CFS
3. 学会等名 2021 IACFS/ME Virtual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamura T, Raveney, B., Sato, W., and Oki, S
2. 発表標題 Biomarkers for precision medicine of MS/NMO
3. 学会等名 20th Annual Congress. Israel Society of Neuroimmunology. Joint Meeting with the Japanese Society of Neuroimmunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 The Dale McFarlin Lecture. Translational research towards personalized medicine for multiple sclerosis
3. 学会等名 ISNI 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamura T, and Oki S
2. 発表標題 Eomes-expressing T cells in secondary progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 PACTRIMS 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 Repurposing anti-IL-6R antibody from RA to NMOSD: Challenge and success
3. 学会等名 ASENT 2022 Annual Meeting. Virtual Neurotherapeutics Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 三宅幸子, 服部正平, 山村 隆
2. 発表標題 Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of MS
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村 隆
2. 発表標題 多発性硬化症: 生活習慣病仮説と腸内細菌叢
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村 隆, 大木伸司, Ben Raveney
2. 発表標題 進行型多発性硬化症の動物モデルとその応用
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T
2. 発表標題 Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis
3. 学会等名 FOCIS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T
2. 発表標題 Ecological and functional alterations of the gut microbiome in different stages of multiple sclerosis
3. 学会等名 MS Virtual 2020; 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, and Yamamura T
2. 発表標題 Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Secondary Progressive Multiple Sclerosis
3. 学会等名 ACTRIMS FORUM 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. Update 2019
3. 学会等名 2nd China Neuroimmunology Congress/The 5th international neuroimmunology, neuroinfection and cerebrovascular diseases summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 Neuromyelitis optica spectrum disorders: Treatment paradigms in 2020 and beyond
3. 学会等名 Symposium-3 Current and emerging therapeutic approaches. 12th PACTRIMS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村隆
2. 発表標題 多発性硬化症・視神経脊髄炎：臨床と基礎研究の進歩
3. 学会等名 ランチョンセミナー 24, 第60回日本神経学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村隆
2. 発表標題 Gut microbiota and the pathogenesis of multiple sclerosis
3. 学会等名 エルゼビア/NSRシンポジウム：脳腸相関研究の最前線. NEURO2019, 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村隆
2. 発表標題 新しい自己免疫性脳炎2：NINJAとその病態
3. 学会等名 シンポジウム．自己免疫性脳炎の診療 update．第37回日本神経治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oki S
2. 発表標題 Immunological aspects of a possible biomarker and therapeutic target for secondary progressive multiple sclerosis
3. 学会等名 Neuro2019（第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村隆
2. 発表標題 二次進行型多発性硬化症の病態とバイオマーカー
3. 学会等名 第31 回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lin Y, Massilamany C, Reddy J, Yamamura T
2. 発表標題 Harnessing autoimmunity with superior dominant peptide as inverse vaccination via manipulating antigen-specific hybrid Tregs that restrict the disease-related antigens and promote tissue repair capacity
3. 学会等名 13th World Immune Regulation Meeting, Davos, Switzerland（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhang C, Raveney B, Oki S, Yamamura T
2. 発表標題 Extrapituitary prolactin promotes the generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation
3. 学会等名 17th International Congress of Immunology (IUIS2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土居芳充, 山村隆
2. 発表標題 The modulation of IL-17 and IL-10 balance in CD4 T cells through thyroid hormone signaling
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木伸司, Ben Raveney, 山村隆
2. 発表標題 MS/EAEの病態に関わるヘルパーT細胞の病原性を規定する因子の探索
3. 学会等名 第31回 日本神経免疫学会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村 隆
2. 発表標題 異所性プロラクチンと脳内慢性炎症. シンポジウム4「サイトカインの神経疾患への関与」
3. 学会等名 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会・東京(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 Gut microbiota and ways to cure of MS
3. 学会等名 14th ISNI . Brisbane (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村 隆
2. 発表標題 多発性硬化症と腸内細菌. シンポジウム7「腸内微生物を用いた治療戦略の新展開
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村 隆
2. 発表標題 二次進行型多発性硬化症の病態とEomes陽性Th 細胞. シンポジウム1.多発性硬化症と視神経脊髄炎の病態と治療 Update
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会. 東京 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamura T
2. 発表標題 The switch from acute to chronic neuroinflammation: Role of Eomes-expressing Th cells. Symposium 7. Neuroimmunology and effector T cells
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会. 福岡 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大木伸司
2. 発表標題 新規動物モデルを用いた慢性進行型多発性硬化症の創薬研究
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ben Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Manabu Araki, Shinji Oki, Takashi Yamamura
2. 発表標題 increases in Eomes-expressing Th cells in secondary progressive multiple sclerosis reveal patients at risk of Increased disability
3. 学会等名 FOCIS2018 . San Francisco (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ben JE Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Manabu Araki, Shinji Oki and Takashi Yamamura
2. 発表標題 Increases in Eomes-expressing Th cells in secondary progressive multiple sclerosis reveal patients at risk of increased disability
3. 学会等名 14th ISNI . Brisbane
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youwei Lin, Takashi Yamamura
2. 発表標題 Harnessing autoimmunity with superior dominant peptide to enhance the binding stability manipulate antigen-specific Tregs that restrict the disease-related antigens and promote tissue repair capacity.
3. 学会等名 14th ISNI . Brisbane (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土居芳充、山村隆
2. 発表標題 甲状腺ホルモン-甲状腺ホルモン受容体シグナルを介したTh17細胞におけるサイトカイン産生制御
3. 学会等名 第46回日本臨床免疫学会総会・軽井沢
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山村隆、佐藤和貴郎、大木伸司
2. 発表標題 二次進行型多発性硬化症の病態とEomes陽性Th細胞
3. 学会等名 第36回日本神経治療学会学術集会・東京
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youwei Lin, Takashi Yamamura
2. 発表標題 Manipulating the stability of antigen-specific Treg by enhancing the functional avidity of the superior dominant peptide via its flanking residues harnesses autoimmunity with restricting the reactivity to disease-related antigens and promoting tissue repair capacity
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会・福岡
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chenyang Zhang, Ben J.E. Ravey, Shinji Oki, and Takashi Yamamura
2. 発表標題 Extrapituitary prolactin promotes the generation of Eomes-positive helper T cells mediating chronic neuroinflammation
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会・福岡
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshimitsu Doi, Takashi Yamamura
2. 発表標題 The modulation of IL-17 and IL-10 balance in Th17 cells through thyroid hormone signaling
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術総会・福岡
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山村 隆, 佐藤和貴郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 327
3. 書名 Annual Review 神経2019 (鈴木則宏/荒木信夫/宇川義一/桑原 聡/塩川芳昭 編) 7.脱髄・免疫性疾患の 1.腸内細菌叢と多発性硬化症	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 多発性硬化症抑制剤	発明者 大木 伸司、山村 隆、佐藤和貴郎、ベ ン・レイバニー	権利者 国立精神・神経 医療センター
産業財産権の種類、番号 特許、2018-239181	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>神経研究所免疫研究部ホームページ https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_men/index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大木 伸司 (OKI Shinji) (50260328)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第六部・室長 (82611)	
研究分担者	北條 浩彦 (HOHJOH Hirohiko) (60238722)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 神経薬理研究部・室長 (82611)	
研究分担者	林 幼偉 (LIN Youwei) (80392439)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 免疫研究部・併任研究員 (82611)	
研究分担者	佐藤 和貴郎 (SATO Wakiro) (90469990)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 免疫研究部・室長 (82611)	
研究分担者	大島 登志男 (OHSHIMA Toshio) (20311334)	早稲田大学・理工学術院・教授 (32689)	
研究分担者	服部 正平 (HATTORI Masahira) (70175537)	早稲田大学・理工学術院・教授(任期付) (32689)	
研究分担者	土居 芳充 (DOI Yoshimitsu) (20597174)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 免疫研究部・研究生 (82611)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	レイパニー ベンジャミン (Raveney Benjamin) (70795385)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部・科研費研究員 (82611)	
研究協力者	張 晨陽 (ZHANG Chenyang) (40768363)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部・客員研究員 (82611)	
研究協力者	高橋 文緒 (TAKAHASHI Fumio) (90973735)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部・外来研究員 (82611)	
研究協力者	葉 ツーウエン (YEH Tzu-wen) (40904389)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部・リサーチフェロー (82611)	
研究協力者	竹脇 大貴 (TAKEWAKI Daiki) (60967959)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部・外来研究員 (82611)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関