

厚生科学研究費補助金
特定疾患対策研究事業

多発性硬化症に対するインターフェロン療法の
効果の発現及びその持続性に関する要因等の
解析に関する研究（H13-特疾-08）

平成 13 年度 研究報告書

主任研究者 山村 隆

平成 14 年（2002）3 月

目 次

I. 平成 13 年度総括研究報告.....	1~2
多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の 発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究 国立精神・神経センター神経研究所 主任研究者 山村 隆	
II. 分担研究者報告.....	3~48
1. 多発性硬化症 (MS) におけるインターフェロンβ 1b (ベタフェロン) 使用に伴う遺伝子変化と効果の有無の検討.....	3~12
国立精神・神経センター神経研究所 山村 隆	
2. 過去 6 年間に於ける多発性硬化症患者の再発時期と 花粉症の関係	13~16
国立精神・神経センター武蔵病院 川井 充	
3. インターフェロンによる多発性硬化症治療における 免疫調節細胞の関与についての検討.....	17~22
国立精神・神経センター神経研究所 三宅幸子	
4. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体γ (PPAR-γ) 特異的リガンド,troglitazone による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)抑制.....	23~27
北海道大学大学院医学研究科 助手 菊地誠志	
5. アミノ酸代謝阻害剤による実験的自己免疫性脳脊髄炎の抑制 及びインターフェロンβ のもつ役割.....	28~30
順天堂大学脳神経内科 助手 横山和正	
6. ONO2506 の経口投与は CR-EAE を予防する.....	31~39
埼玉医科大学神経内科 助教授 野村恭一	
7. 多発性硬化症に対する MR spectroscopy の検討.....	40~43
東京理科大学理学部 教授 太田宏平	
8. 多発性硬化症における自己抗体の解析.....	44~48
東京医科歯科大学大学院 助教授 神田 隆	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	49～50
Ⅳ. 平成13年度班会議プログラム.....	51～62
Ⅴ. 構成員名簿	63

I. 平成 13 年度総括研究報告

多発性硬化症に対するインターフェロン療法の効果の発現及びその持続性に関する要因等の解析に関する研究 総括研究報告書

主任研究者 山村 隆 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 部長

1. 研究の概要と目的

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）に対して近年インターフェロン・ベータ（以下 IFN- β ）長期投与の有効性が証明されわが国でも認可された。しかし、隔日に皮下注射をする必要があることや、高額な医療費（200万円/年）のかかることが看過できない。また IFN- β 治療に反応する症例（レスポンドー）と反応しない症例（ノン・レスポンドー）が存在する。もし、あらかじめ治療に対する反応性や副作用の生じる可能性を予知できれば、IFN- β の有効な患者のみが適切な医療を受けられるようになる。最近、IFN- β に対する治療反応性が患者リンパ球の遺伝子発現によって予測できるのではないかと言われ始めているが、本研究の目的は DNA マイクロアレイを導入してこの問題を解決することにある。DNA マイクロアレイは遺伝子発現を網羅的に解析する手段として、個別化医療（テーラー・メイド医療）の必要なさまざまな疾患の研究に応用され始めている。

このプロジェクトでは、複数の施設で採取された患者リンパ球を DNA マイクロアレイで解析するのが研究の中核となる。本研究は3年間にわたって行い、症例の経過観察と患者リンパ球サンプル収集には分担研究者が当たり、国立精神・神経センターでは IFN- β 療法の治療前に採取したサンプルと、治療開始後3ヶ月、半年後に収集されたサンプルより T細胞、非 T細胞集団を分離し、それぞれの遺伝子発現を DNA

マイクロアレイによって解析する。分担研究者は治療開始後、二年間症例を追跡し、臨床評価、MRI 解析等によってレスポンドー、ノン・レスポンドーを同定する。最終年度には、集積された臨床情報と遺伝子発現解析結果を対比させる。このようにすれば、IFN- β 治療反応性、副作用出現を予知するような遺伝子発現パターンを同定できる。

MS はテーラーメイド医療の確立に向けた研究を進めなければならない疾患の代表であるが、本研究が成就すれば、日本人 MS 患者に対する IFN- β 治療指針の作製が可能になり、その結果ノン・レスポンドーに対する不必要な投薬が避けられるだけでなく、治療効果の期待できる患者が積極的に IFN- β 治療を受けるようになる。ひいては MS 患者の予後が全体として改善することは確実である。さらに、IFN- β の効かない患者に対する治療薬開発の研究を促す効果、他の難治性神経疾患に対するテーラーメイド医療研究を促進する効果、医療費削減効果などもあり、厚生労働行政全体に対して大きな貢献をすることが期待される。

分担研究者は、MS の病態理解、治療法開発、IFN- β の普及などに貢献する個々の研究テーマについて独立した研究も進め、班全体として日本の MS 医療の向上に努める。

2. 研究組織

主任研究者

山村 隆 国立精神・神経センター
神経研究所 免疫研究部

分担研究者

川井 充 国立精神・神経センター
武蔵病院神経内科
三宅 幸子 国立精神・神経センター
神経研究所 免疫研究部
菊地 誠志 北海道大学神経内科
横山 和正 順天堂大学神経内科
野村 恭一 埼玉医科大学神経内科
太田 宏平 東京理科大学理学部
神田 隆 東京医科歯科大学医学部
神経内科

研究協力者

古池 史子 国立精神・神経センター
神経研究所 免疫研究部
深澤 俊行 北祐会病院神経内科
大橋 高志 公立昭和病院 神経内科

3. 研究成果と今後の課題

1) IFN-βレスポonder/ノン・レスポonderの同定に関する研究：

本年度は本研究班の初年度に当たるが、班の中心課題である MS 患者の IFN-β反応性決定に向けて、サンプル移送体制の確立、末梢血 DNA マイクロアレイ解析法のセット・アップ、データ解析システムの確立を終え、既に興味深い結果が得られているところである。MS 患者 60 症例から各 3 ないし 4 回採血し、T細胞 200 サンプル、非 T細胞 200 サンプルの解析を目標としているが、既に初年度に目標症例（60 例）のエントリーが終了し、T細胞、非 T細胞

各 100 サンプル以上が調製された。

予備的な検討として、MS 患者と健常者の末梢血における遺伝子発現の比較、IFN-β治療の前後で有意差をもって変動する遺伝子の同定などを行い、興味深く、しかも理にかなった結果が得られ、システムが全体としてうまく機能していることが確認された。

現在膨大なデータがプールされているところであるが、意味のある解析結果を得るためには、良質な臨床情報が綿密に記載されていることが必須となる。今後さらに研究者間の交流を緊密にして、高い研究の質を今後 2 年間維持していくことが重要である。

2) MS の病態、治療に関する研究：

三宅、菊地、横山、野村の各班員は、MS の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を用いて、MS の基本病態を解析するとともに、IFN-βを含めた新規治療の効果発現機序を解析した。三宅班員は IFN-βによって NK 細胞に誘導される TRAIL 分子の EAE 調節における役割を示唆した。IFN-βの作用効果発現機序の一つとして、TRAIL を介した抗原提示細胞の killing が関与する可能性があり、MS 患者での研究が今後必要となろう。菊地班員は、核内受容体 PPAR-γのリガンド troglitazone が EAE に対して抑制効果を発揮することをはじめて明らかにした。また横山班員はアミノ酸代謝阻害剤、野村班員はアストロサイトの活性化阻害剤によって EAE の抑制が可能であることを示した。

川井、太田、神田班員は、それぞれ MS の臨床研究の中から、MS 医療に貢献する貴重な情報を提供していただいた。個々の内容については、分担研究報告書を参照していただきたい。

II. 分担研究者報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

多発性硬化症（MS）におけるインターフェロン β 1b（ベタフェロン）使用に伴う遺伝子変化と効果の有無の検討

古池 史子、山村 隆
国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部

研究要旨 インターフェロン(IFN)- β 治療導入時の多発性硬化症(MS)における末梢血液単核球(PBMC)を T細胞と非 T細胞に分けて、その遺伝子発現変化を経時的に検討した。ヘルパー T細胞(Th)1 /Th 2 バランスの Th1 へのシフトが、MS の病態と考えられることから、特に Th1/Th2 細胞の標識サイトカイン、ケモカインおよびそのレセプターを中心に解析した。MS の病期別や IFN- β の効果の有無（IFN- β 治療に反応する「レスポンドー」と反応しない「ノン・レスポンドー」）に分けて、遺伝子の変化を解析することで、今後再発の予測マーカーや治療方法の選択マーカー（個別化医療、テーラーメイド医療）が同定できる可能性が高い。

A. 研究目的

多発性硬化症(MS)は、ヘルパー T細胞タイプ 1 (Th1) の中枢神経系への浸潤に引き続いて、活性化された Th1 細胞から産生されるサイトカインであるインターロイキン(IL)-2、インターフェロン(IFN)- γ 、TNF- α 、ケモカインなどが炎症病変の形成に大きく関与する疾患であると考えられている。

現在 MS 治療薬として認可されている IFN- β は、抗原提示細胞による IL-12 の産生抑制、IL-10、トランスフォーミング増殖因子 (TGF) β などの抗炎症性サイトカインの産生増強などを誘導する。その結果、T細胞の IFN- γ や TNF- α の産生が抑制され、末梢血液リンパ球は Th2 へシフトすることが報告されている。IFN- β の作用機構としては、細胞増殖抑制、MHC 分子の発現抑制、MMP の分解亢進作用なども考えられているが、Th1/Th2 バランスの調節がもっとも重要な機序であると考えている研究者は少なくない。

本研究では cDNA マイクロアレイを用いて、IFN- β 療法に伴う末梢血液における遺伝子発現の変化、特に Th1 / Th2 バランスを中心に検討した。

B. 研究方法

対象: エントリーする症例の条件としては、1) 臨床的にこれまで数回の再発が確認され、Gd 造影 MRI で MS 病変が確認されていること。

2) IFN- β 治療開始に先立って少なくとも 1ヶ月間免疫抑制剤やステロイドが投与されていないこと。

3) 研究内容について十分理解し、インフォームドコンセントが得られていること。

4) 視神経・脊髄型 MS、大脳病変型 MS の両方を含むが、アトピー性脊髄炎は除外する。

5) 2年間最低 3回の MRI 検査のため来院可能であること。

以上の条件を満たす 7 症例において、IFN- β 開始直前、開始 3ヶ月後、6ヶ月

後に採取された末梢血液を解析に供した。

T細胞、非T細胞分離とサンプル処理：

末梢血液 30 mL から末梢血液単核球 (PBMC) を分離し、さらに抗 CD3 抗体を付着させたマグネットビーズを用いて T 細胞と非 T 細胞に分けて分離した。T 細胞、非 T 細胞各々より total RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイにて、遺伝子発現を検討した。

cDNA マイクロアレイ：

ガラス・シリコン等の基盤の表面に固定された 1267 種類の異なった DNA (キャプチャー DNA) の上で、蛍光ヌクレオチド標識されたプローブ DNA をハイブリダイズさせ、各々のスポットからのシグナルを蛍光検出器で画像として取り込み、コンピューターで解析した。

健常成人からの total RNA を混合して比較参照サンプルを作製し、universal control とし、MS 症例からの経時的採取サンプルをこの universal control と比較した。Universal control と IFN- β 使用前値 (Pre) の比に対して、universal control と IFN- β 開始 3 ヶ月後 (3Mo)、6 ヶ月後 (6Mo) のサンプルの比が有意に変動した遺伝子と、既に現在、IFN- β 投与にて変化が報告されている IL-10、IL-4、IL-18、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β の遺伝子に関して、データ解析を行った。

C. 研究結果

IFN- β 使用前 (Pre) に対して、IFN- β 使用 3 ヶ月後 (3Mo)、6 ヶ月後 (6Mo) の変動が有意であった遺伝子について、各々をボックスプロットで解析した (図参照)。T 細胞サンプルで有意な変動を示した遺伝子は 20 種類あった。[CXCR4 (コード CXCR4)、熱ショック蛋白 40 (HSPF1)、インターフェロン反応性に関連した蛋白 (IFI30、IFIT1)、MIF、STAT1 など。]

非 T 細胞の発現する遺伝子としては、19 種類が IFN- β 開始後有意な変動を示した。その中には RANTES (SCYA5) のように Th1 細胞や炎症細胞の遊走因子に関与する分子も含まれていた。

D. 考察

MS は代表的な中枢神経系の炎症脱髄疾患であり、再発・寛解期を経て二次進行期へ移行し神経症状の回復を望めなくなる例も多い。MS の病態の本態としては、IFN- γ や TNF- α を産生する脳内自己抗原に反応する T 細胞の活性化、脳内への侵入から始まる炎症・脱髄が重要であると考えられている。また、MS 患者においては、T 細胞免疫応答が全体として Th1 優位の状態であることが報告されている。これら MS の病態生理を前提とした、有効な治療方法が探索されてきた。

IFN- β は、MS の再発抑制、頭部 MRI 画像で確認される病変を減少させる効果などが科学的に証明された薬剤である。免疫学的には抗原呈示細胞による IL-12 の産生抑制、IL-10、TGF- β 等の抗炎症性サイトカインの産生増殖などを誘導する。その結果 T 細胞の IFN- γ や TNF- α の産生が抑制され、免疫応答が Th2 優位の状態へ導かれることにより、MS の病勢が抑制されるのではないかと考えられる。それに基づき、IFN- β 投与下の MS 症例の末梢血液単核球における、Th1 / Th2 バランスの Th2 へのシフトおよび Th2 を標識するサイトカイン・ケモカインを中心に様々な検討が行われている。それらの研究を前提に、我々は、T 細胞と非 T 細胞に分けたうえで、免疫系に関連するサイトカイン、ケモカイン、シグナル伝達などを含めた既知の遺伝子を幅広く網羅した cDNA マイクロアレイ方法を用いて、経時的な遺伝子の変動の検討を更に深めた。T 細胞、非 T 細胞

胞で変動の確認された 20 種類前後の遺伝子の中から、本報告では特にケモカインに焦点を絞って考察を加える。

ケモカイン・レセプター発現は、T細胞などリンパ球の機能と密接に関連している。現在 CD4 陽性の Th1 細胞には CXCR3、CCR5 が、Th2 細胞には CCR4 がより特異的に発現するレセプターと考えられている。また Th2 に発現するケモカインレセプターとしては、他に CCR3、CCR8、CXCR4 などが報告されている。

今回、IFN- β 導入にて経時的に増加の変化を示したケモカインレセプター CXCR4 は、1996 年に HIV-1 ウイルスの宿主細胞への侵入に必要な CD4 以外のレセプターとして同定された。CXCR4 は全ての B 細胞、単球、ナイーブ T 細胞には比較的強く、そして Th2 細胞にも発現していると報告されている。そのリガンドである SDF (stromal cell derived chemokine) -1、SLC (secondary lymphoid tissue chemokine)、および ELC (Epstein-Barr Virus-induced molecule 1 ligand chemokine) は、血流中さえも内皮上の ICAM -1 との接着を強固にするとの報告もあり、T 細胞のリンパ節への移行への関与が示唆されている。

腸管免疫応答の誘導部位であるパイエル板へのリンパ球の侵入には、T 細胞上の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと HEV (高内皮細静脈) 上の MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) の接合が必須であることがわかっているが、SLC はこの接着を強固にする。つまり、パイエル板へのリンパ球ホーミングに SLC が重要であることは明らかである。T 細胞はパイエル板で抗原呈示を受けると Th2 優位に傾く。

また、新鮮末梢血液リンパ球表面の CXCR4 の発現は低値であるが、Th2 タイプサイトカインである IL-4 存在下に培養すると CXCR4 の細胞表面への発現は、最

大値となり、されに対して IL-12 (IFN- γ) と共に培養しても、発現程度は影響されないとの報告もある。その報告の中では Th1 細胞表面の CXCR4 発現は低く、多くの Th2 細胞表面には CXCR4 が発現されていたとあり、前述した培養結果から考えると、Th2 細胞から産生された IL-4 に導かれて CXCR4 の発現が増加したといえるのではないかという考察も可能である。すなわち、CXCR4 の誘導は、IFN- β 治療によって Th1/Th2 バランスが Th2 に偏倚したことを反映している可能性がある。

E. 結語

IFN- β 治療にて Th2 細胞に提示されるケモカインレセプター CXCR4 の増加と Th1 に呈示されるケモカインレセプターのリガンド RNATES の減少を認めたことは、末梢血液リンパ球の Th2 シフトを示唆している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

a. 雑誌

1) Takahashi K. Miyake S. Kondo T. Terao K. Hatakenaka M. Hashimoto S. and Yamamura T. Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. **J. Clin. Invest.** 107:R23-R29, 2001

2) Miyamoto K. Miyake S. and Yamamura T. A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. **Nature** 413:531-534, 2001

3) Maeda M, Lohwasser S, Yamamura T, and Takei F. Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line. *J. Immunol.* 167: 4180-4186, 2001

4) Miyamoto K, Oka N, Kawasaki T, Miyake S, Yamamura T, and Akiguchi I. New cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis. *Muscle and Nerve* 25:280-282, 2002

5) Gumperz J.E, Miyake S, Yamamura T, and Brenner M.B. CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells. *J. Exp. Med.* 195: 625-636, 2002

6) 宮本 勝一、三宅 幸子、河野 直子、山村 隆：P0+/-マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎(EAN)感受性の亢進。神経免疫学 9:225-228, 2001

7) 長山成美、三宅幸子、山村 隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における NK 細胞/NK-LAK 細胞の体内動態および疾患抑制性の検討。神経免疫学 10:104-105, 2002.

8) 宮本勝一、三宅幸子、水野美歩、岡仲 幸、山村 隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の治療における選択的 COX-2 阻害剤の効果。神経免疫学 10: 106-107, 2002

9) 林 幼偉、三宅幸子、山村 隆：CD4+CD25+T 細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の調節。神経免疫学 10: 108-109, 2002

b. 単行本

1) 山村 隆：多発性硬化症。先端医療シリーズ 14「神経・筋疾患の最新医療」(杉田秀夫、福内靖男、柴崎浩監修)、先端医療技術研究所(東京)、pp153-157, 2001

2) 宮本 勝一、山村 隆：糖脂質による NKT 細胞活性化を介した実験的自己免疫

性脳脊髄炎(EAE)の治療。別冊・医学のあゆみ。21世紀の神経免疫学, pp63-66, 2001
3) 山村 隆：臓器特異的自己免疫病のNK/NKT 細胞による調節。別冊・医学のあゆみ、免疫疾患-state of arts (今西二郎、淀井淳司、湊長博、山本一彦編)、医歯薬出版、2002

c. 総説

1) 山村 隆、高橋 和也：多発性硬化症とNK細胞-NK2細胞による寛解維持機構。医学のあゆみ 198: 394-397, 2001

2) 山村 隆：多発性硬化症の治療。最近の動向。脳と神経 53: 703-794, 2001

3) 三宅 幸子、河野 直子、山村 隆：Cblファミリーによる免疫調節機構の解析。神経免疫学 9: 189-196, 2001

4) 三宅 幸子、宮本 勝一、山村 隆：NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制。細胞工学 20:1666-1667, 2001

5) 三宅 幸子、宮本 勝一、山村 隆：NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの抑制。実験医学 20:76-78, 2001

6) 山村 隆：多発性硬化症の動物モデル。-実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)。Current Insights in Neurological Science (印刷中) 2002

7) 三宅幸子、山村 隆：NKT細胞と実験的自己免疫性脳脊髄炎。Mebio (印刷中)、2002

2. 学会発表

a. 国際学会

1) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, K. Terao, M. Hatakenaka, S. Hashimoto, and T. Yamamura: Type 2 cytokine bias of natural killer cells defines remission of multiple sclerosis. Experimental Biology 2001, Orlando, Florida, April 3, 2001

- 2) Miyamaoto, K., S. Miyake, M. Schachner, and T. Yamamura: Higher susceptibility of heterozygous P0 knockout mice to P0-induced experimental autoimmune neuritis (EAN): Lower P0 expression in the thymus may be a cause. Experimental Biology 2001, Orlando, Florida, April 4, 2001
- 3) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, and T. Yamamura: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, May 7, 2001
- 4) Takahashi, K., S. Miyake, T. Kondo, and T. Yamamura: NK type 2 bias in remission of multiple sclerosis: insights into the regulation of pathogenic autoimmune T cells. VIth International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, Sept 5, 2001
- 5) Araki, M., T. Kondo, Zs. Illes, and T. Yamamura: Differential changes of CD4+ versus CD4⁺CD8⁺ NKT cells in remission of multiple sclerosis. VIth International Congress of Neuroimmunology. Edinburgh, Scotland, UK, Sept 5, 2001
- 6) Miyake, S., K. Miyamoto, and T. Yamamura: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. The 7th International Workshop on antibodies and autoimmunity. Awaji Island, Sept 28, 2001

b. 国内学会

- 1) 宮本勝一、三宅幸子、Melitta Schachner、山村 隆: P0⁺マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 11 日
- 2) 近藤誉之、高橋和也、幸原伸夫、高橋

- 洋一、山崎峰雄、山村 隆: 日本人那須-Hakola 病の遺伝子解析. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 12 日
- 3) 宮本勝一、三宅幸子、河野直子、山村 隆: P0⁺マウスにおける胸腺内 P0 発現低下と実験的自己免疫性神経炎 (EAN) 感受性の亢進. 第 12 回日本末梢神経学会、大阪、2001 年 8 月 25 日
- 4) 高橋和也、三宅幸子、山村 隆: Natural killer (NK) 2 細胞による Th1 細胞の抑制. 日本臨床免疫学会総会、大阪、2001 年 12 月 10 日
- 5) 宮本勝一、三宅幸子、山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における COX-2 阻害剤の効果. 日本臨床免疫学会総会、大阪、2001 年 12 月 10 日
- 6) 三宅幸子、長山成美、宮本勝一、千葉麻子、山村 隆: NK-LAK 細胞移入による自己免疫疾患の治療効果の検討. 日本臨床免疫学会総会、大阪、2001 年 12 月 10 日
- 7) 長山成美、三宅幸子、山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における NK 細胞/NK-LAK 細胞の体内動態および疾患抑制性の検討. 第 14 回日本神経免疫学会学術集会、東京、2002 年 2 月 8 日
- 8) 宮本勝一、三宅幸子、水野美歩、岡仲幸、山村 隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の治療における選択的 COX-2 阻害剤の効果. 第 14 回日本神経免疫学会学術集会、東京、2002 年 2 月 8 日
- 9) 林幼偉、三宅幸子、山村 隆: CD4⁺CD25⁺T 細胞による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の調節. 第 14 回日本神経免疫学会学術集会、東京、2002 年 2 月 8 日

c. 招待講演

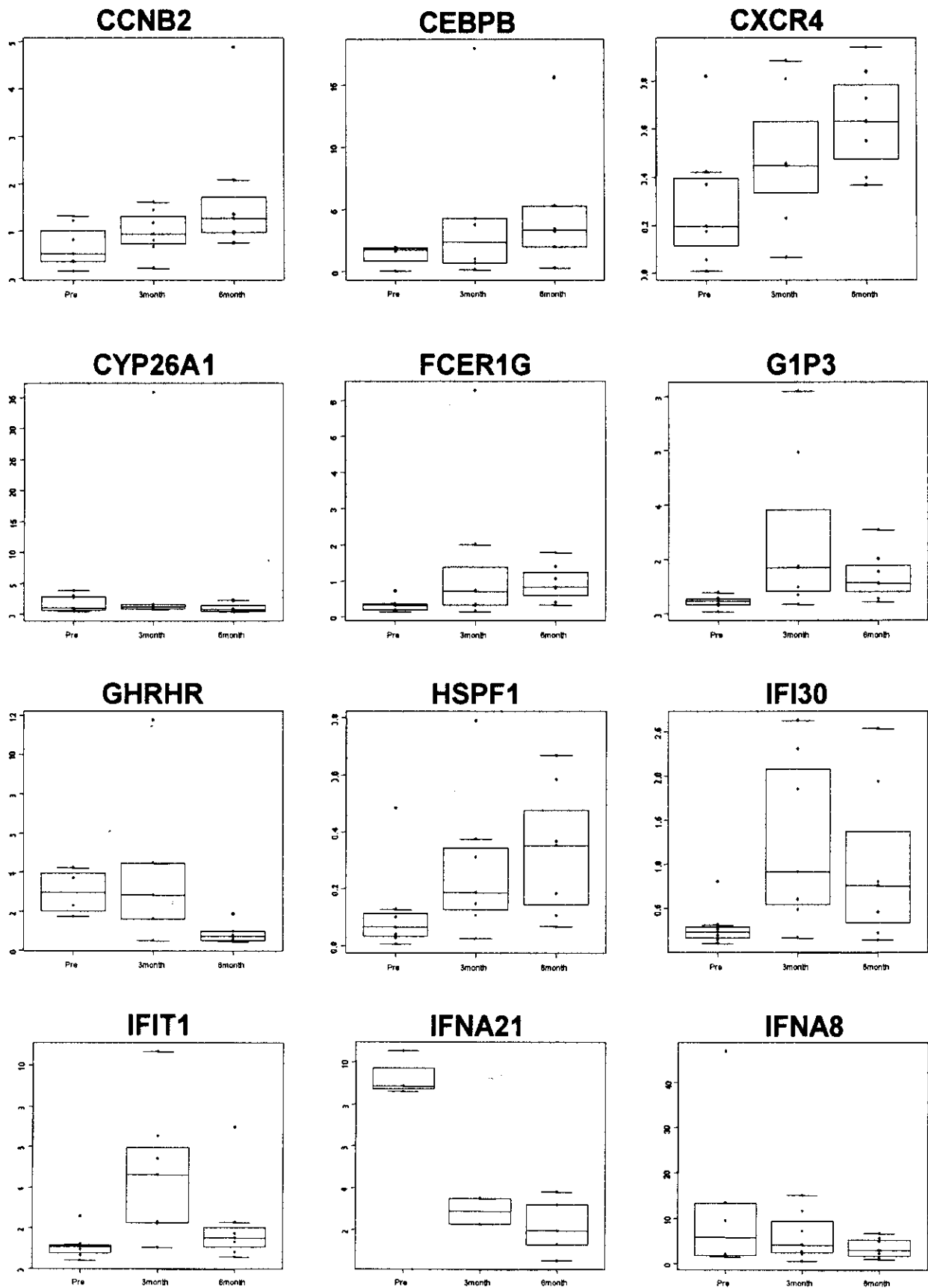
- 1) 山村 隆: NK/NKT による EAE の制御. 第 8 回東京免疫フォーラム. 2001 年 4 月 10 日. 東大医科研講堂
- 2) Yamamura, T.: Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis. Major

- Symposia. Immunomodulation/Innate Immunity. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 1st Annual Meeting, Boston, USA, May 7, 2001
- 3) 山村 隆: 多発性硬化症に対する新しい免疫療法. NK/NKT 細胞をめぐって. 第 42 回神経学会総会. シンポジウム S9 神経・筋難病の新しい治療戦略. 2001 年 5 月 13 日、東京
 - 4) Yamamura T: Regulation of autoimmune encephalomyelitis by NK and NKT cells. The 7th International workshop on autoantibodies and autoimmunity. Awaji-Island, Japan, 27 September 2001
 - 5) Yamamura, T., and K. Takahashi: Regulation of multiple sclerosis by NK cells: Is type 2 bias of NK cells playing a role? International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001
 - 6) Araki, M., T. Kondo, and T. Yamamura: An unexpected alteration of NKT cells in multiple sclerosis: A remarkable polarization of CD4+ NKT cells towards secreting IL-4. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001
 - 7) Fazekas, G., T. Yamamura, H. Hara, and T. Tabira: Effects of immunostimulatory oligonucleotides on the activation of lymphocyte populations and on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001
 - 8) Miyake, S., K. Miyamoto, and T. Yamamura: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. International Symposium on NK/NKT cells and autoimmunity. -for understanding of multiple sclerosis and self-tolerance. Supported by Japan MS Society. Kodaira, December 14, 2001
 - 9) 山村 隆: シンポジウム「疾患モデルと治療法の開発」自己免疫性脳脊髄炎に対する NKT 細胞糖脂質リガンド療法 第 14 回日本神経免疫学会学術集会. 2002 年 2 月 8 日、東京

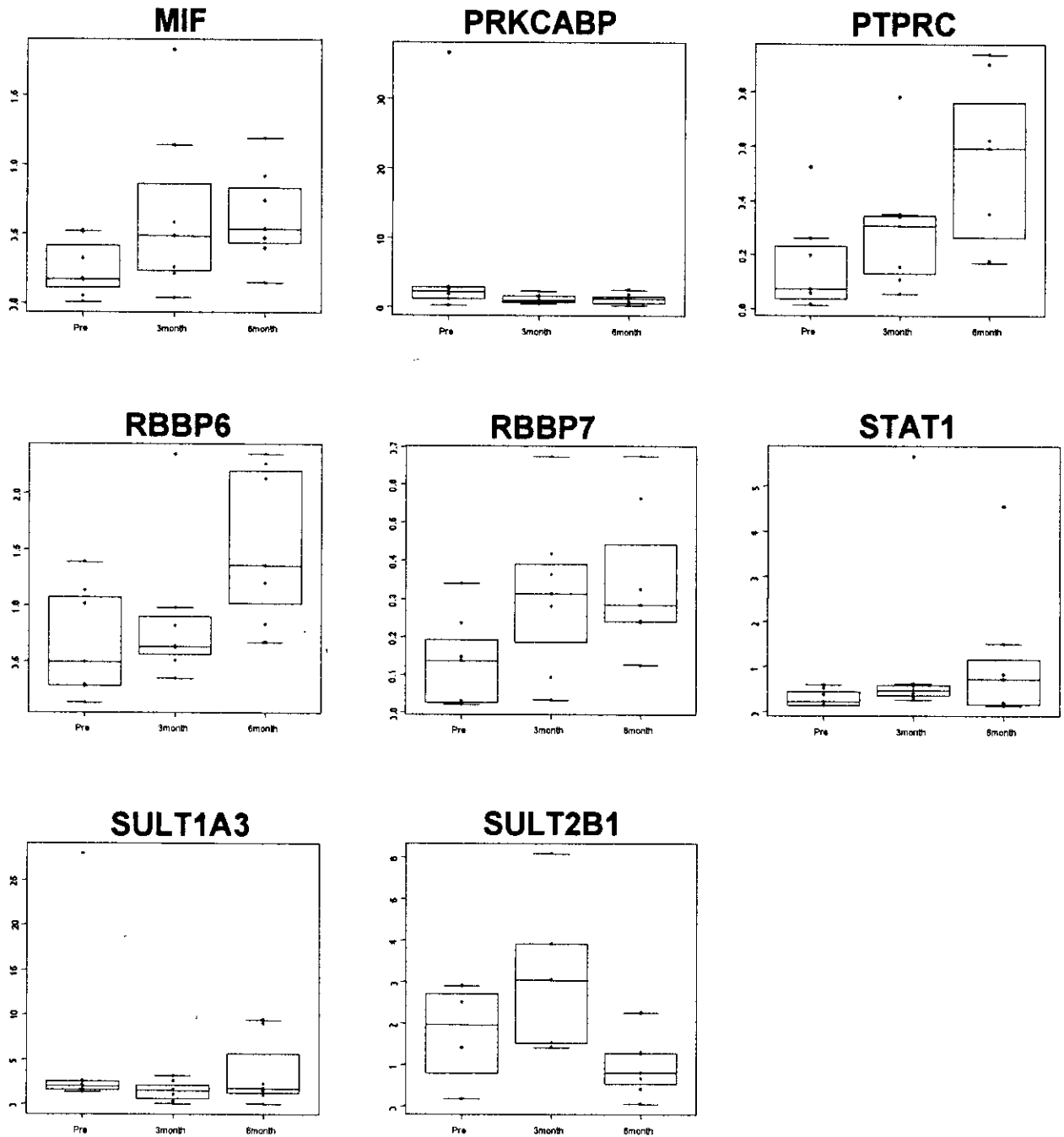
H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
出願中（糖脂質による自己免疫病治療）
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

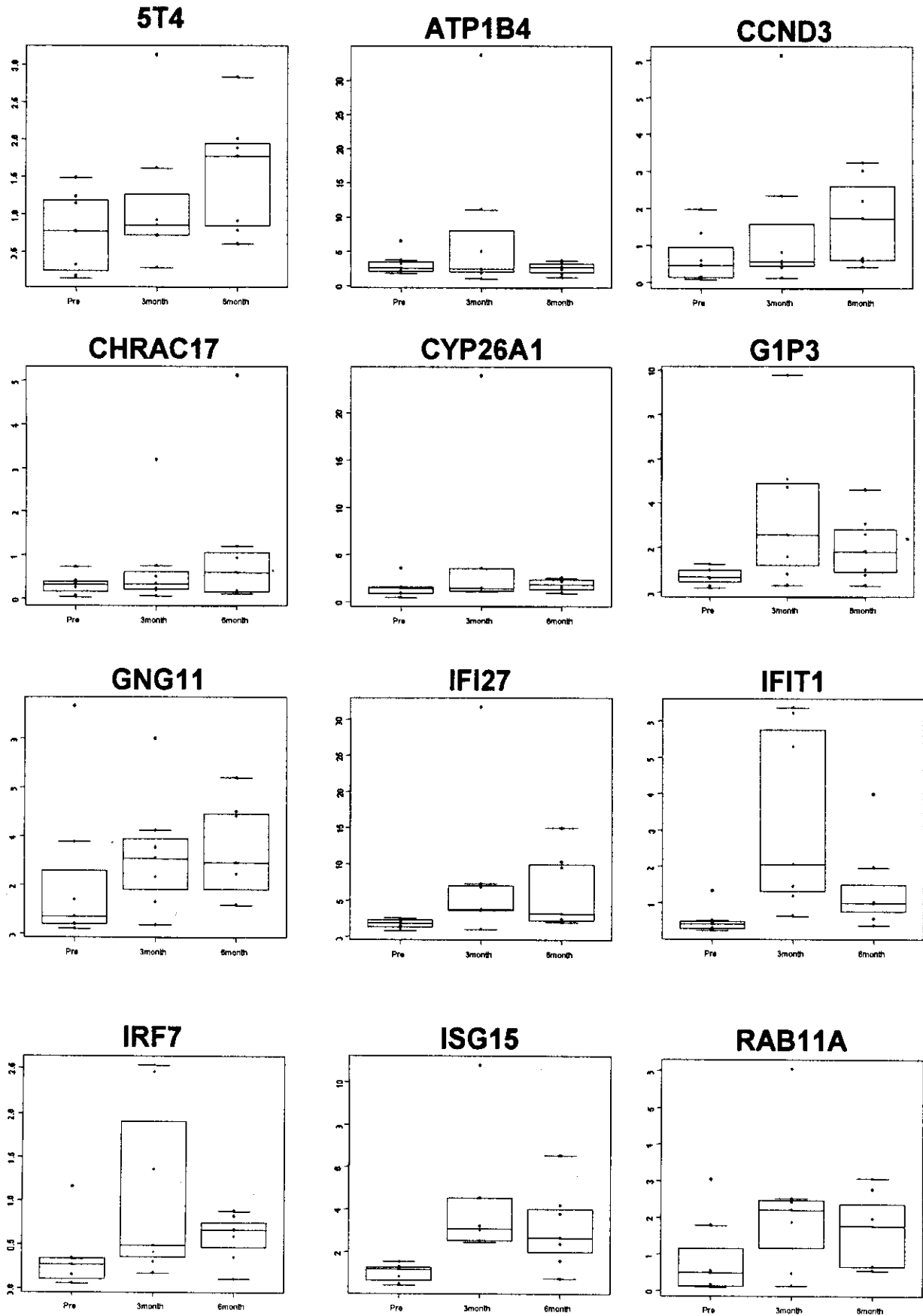
Boxplots of significant-genes for T cell samples (1)



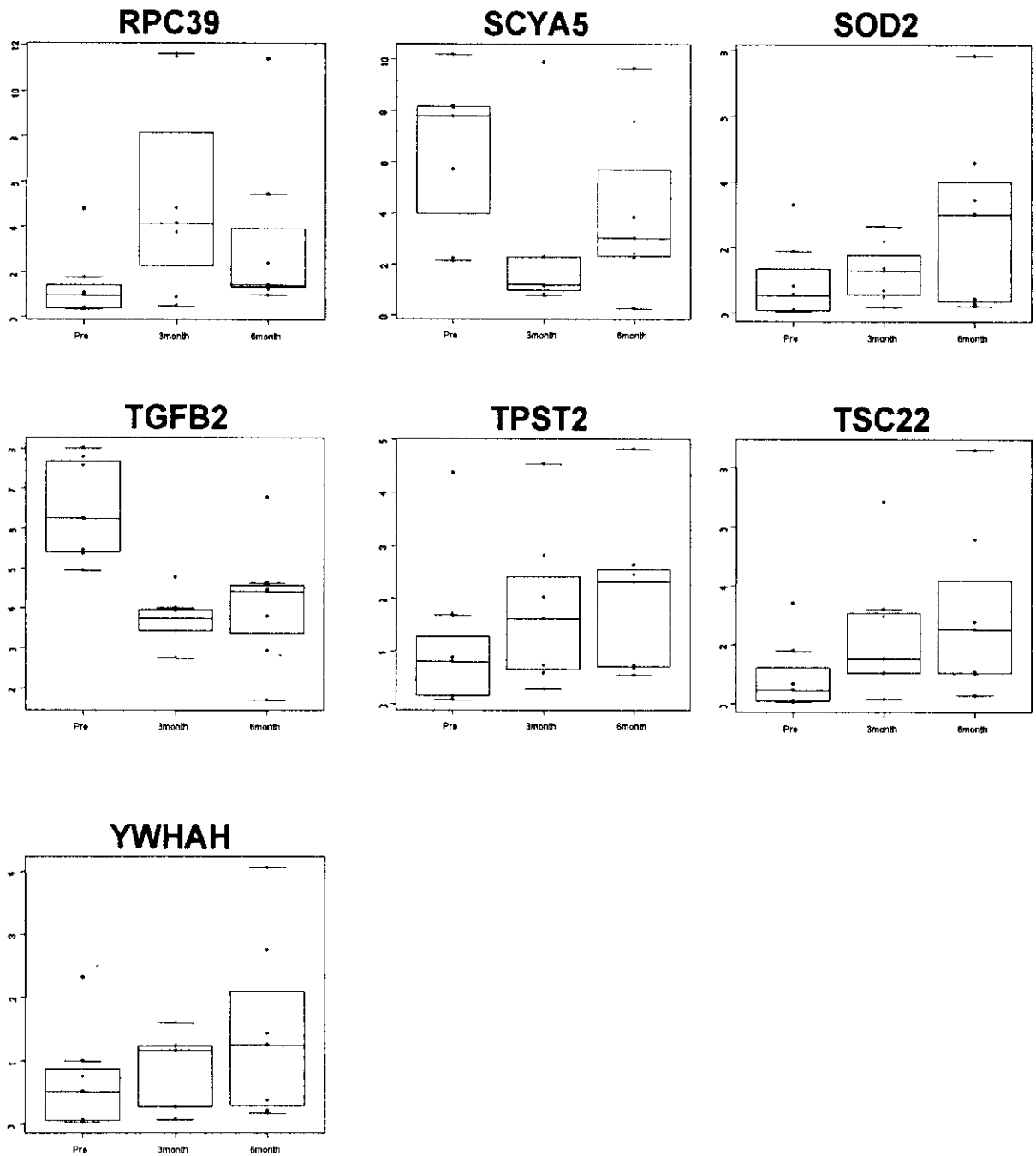
Boxplots of significant-genes for T cell samples (2)



Boxplots of significant-genes for non-T cell samples



Boxplots of significant-genes for non-T cell samples (2)



過去6年間における多発性硬化症患者の再発時期と花粉症の関係

国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科
○山本敏之・大矢 寧・小川雅文・川井 充
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部
山村 隆

研究要旨 当院で診断した再発-寛解型の多発性硬化症（MS）患者のうち、関東地域在住で、1995年から2000年の研究期間中に2回以上再発した35人を対象に、MSが再発した月、花粉症の有無、スギ、ヒノキ、ハルガヤ、カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギの特異的IgEを調査した。総再発回数は162回で3月の再発が26回でもっとも多かった。対象者35人中13人が花粉症で、花粉症のあるMSは花粉症のないMSよりも3月の再発が多かった。特異的IgEはスギ花粉陽性者が7人中5人で多かった。MSの再発に季節の変動があり、スギ花粉の飛散が多い3月に再発が多く、花粉症がMSの再発に影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

1995年から2000年の過去6年間に再発-寛解型の多発性硬化症（MS）の患者が再発した月を調査し、月別の再発率を集計する。また、MS患者の花粉症の有無と、各種花粉に対する特異的IgEを調べる。

B. 研究方法

研究期間は1995年から2000年の6年間で、当院外来を受診し診断のついた再発-寛解型のMS患者のうち、関東地域（東京、群馬、神奈川、栃木、茨城）在住で、研究期間中に最低2回の再発があり、INF- β 、免疫グロブリン製剤の使用や妊娠歴のない35人を対象とした。ただし初発が研究期間中の患者は、発症以前はMS患者とみなさず、脱落者は脱落するまでを対象とした。再発は、「治療を要するような症状の悪化」とした。追跡人数あたりの再発回数を再発率とし、月別に集計した。

対象者の花粉症の有無を調査し、ステロイド、免疫抑制剤を内服していない7人につい

ては、スギ、ヒノキ、ハルガヤ、カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギの特異的IgEを測定した。

C. 研究結果

対象MS患者35人の過去6年間の総再発回数は162回だった。年別の再発回数は、1995年は24回、1996年は21回、1997年は25回、1998年は28回、1999年は31回、2000年は33回だった。再発を月別にみると、3月に17人が26回再発し、最も多かった。3月に再発した17人のうち、8人は6年間に2回以上再発した（図1）。

花粉症は対象MS患者35人中13人（37%）にあり、19人（54%）は花粉症がなく、3人（9%）は不明だった。花粉症がある対象MS患者13人の3月の再発率は0.21（再発回数/追跡人数）、花粉症がない対象MS患者19人の0.12（再発回数/追跡人数）だったが、8月、9月、11月、12月では花粉症の有無で再発率に差はなかった（図2）。

特異的IgEを測定した7人のうち、スギ花

粉陽性者が5人でもっとも多く、ヒノキ花粉2人、ハルガヤ花粉1人、カモガヤ花粉1人、オオアワガエリ花粉、ブタクサ花粉、ヨモギ花粉は0人だった。3月に再発した5人のうち、スギ花粉陽性者は4人だった。

D. 考察

MSの再発に季節による変動があり、月別では統計的に有意なばらつきがあった。3月には再発が多かった。再発者は全例再発時にステロイドなどで治療を受けていたため、治療効果が持続し、4月は再発が少なくなった可能性がある。

一般に我が国の花粉症の有病率は10%であるが、対象MS患者は花粉症が37%で多く、スギ、ヒノキ花粉の飛散ピークがある3月は、花粉症のある対象MS患者が有意にMSの再発率が高かった。各種花粉に対する特異的IgEでは、スギ花粉に対する特異的IgE陽性者が多く、スギ花粉がMSの再発に影響している可能性がある。

MSはTh1タイプの自己免疫性T細胞（脳炎惹起性Th1細胞）が関与し、花粉症ではTh2細胞の関与がすることが知られている。そして、MSの寛解期には、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）が、NK2細胞の表現型を示し、Th1細胞の誘導を抑制していることがわかっている。一つの可能性として、花粉によるアレルギー（花粉症）により、MSの寛解状態が維持できず、再発したと考えた。一方で花粉症がない対象MS患者でも3月の再発率が高く、花粉が抗原となってMSの再発に影響している可能性もあると考えた。

E. 結論

再発寛解型のMS患者において、再発の多い季節があり、スギ花粉に対するアレルギー反応が要因の一つである可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

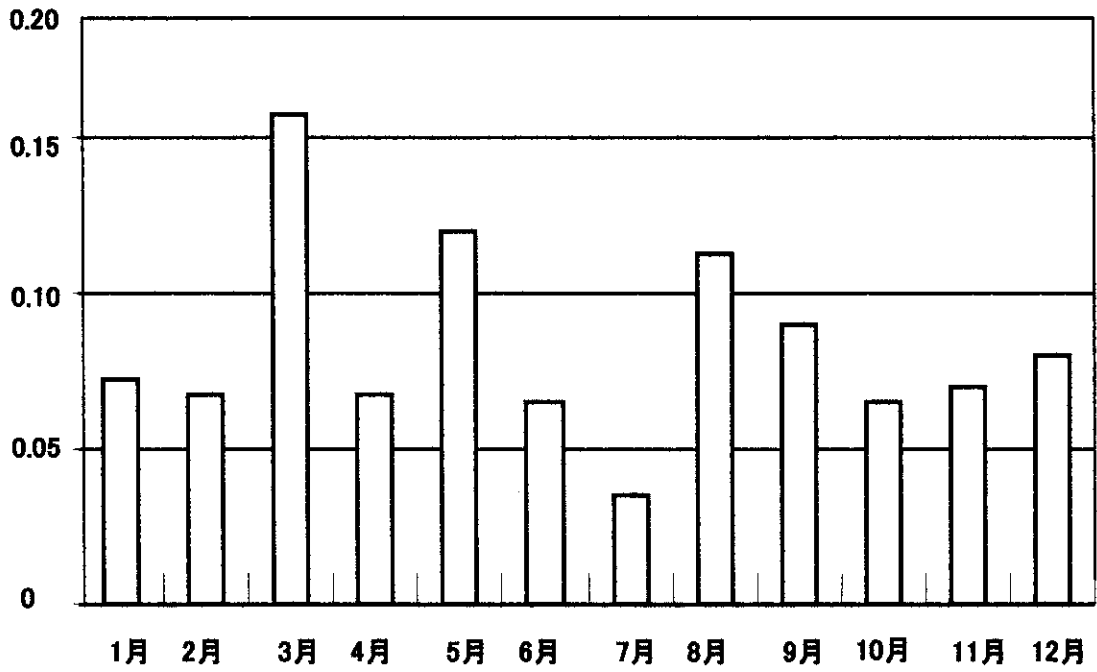
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

再発率



(図1) 1995年から2000年までの月別の再発率(再発回数/追跡人数)