

与すると仮定すれば、IFN- β を含む I 型 IFN の標的細胞の一つが MC であり、MC の免疫制御型形質への分化を通じて MS の病態に抑制的に作用する可能性が示唆される。

E. 結論

I 型 IFN は MC に作用し TNF- α 産生と OX40L 発現を抑制し、IL-10 産生を増加させ、T 細胞共刺激活性を低下させる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yasushi Matsubara Toshiyuki Hori, Rimpei Morita, Shimon Sakaguchi and Takashi Uchiyama. Phenotypic and functional relationship between adult T cell leukemia cells and regulatory T cells. *Leukemia* 19:482-483, 2005.
2. Hitomi Kaneko, Toshiyuki Hori, Soshi Yanagita, Norimitsu Kadowaki and Takashi Uchiyama. Introduction of OX40 ligand into lymphoma cells elicits anti-lymphoma immunity in vivo. *Exp. Hematol.* 33:336-343, 2005.
3. Rimpei Morita, Takashi Uchiyama, and Toshiyuki Hori. Nitric oxide inhibits IFN- α production of human plasmacytoid

dendritic cells partly via a guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent pathway. *J. Immunol.*, 175:806-812, 2005.

4. Javier Mestas, Steve P. Crampton, Toshiyuki Hori and Christopher C. W. Hughes. Endothelial cell co-stimulation through OX40 augments and prolongs T cell cytokine synthesis by stabilization of cytokine mRNA. *Int. Immunol.*, 17:737-747, 2005.

5. Masakatsu Hishizawa, Kazunori Imada, Tomomi Sakai, Maki Ueda, Toshiyuki Hori and Takashi Uchiyama. Serological identification of adult T-cell leukaemia (ATL)-associated antigens. *Br. J. Haematol.*, 130:382-390, 2005.

6. Tomoki Ito, Yui-Hsi Wang, Omar Duramad, Toshiyuki Hori, Guy J Delespesse, Norihiko Watanabe, F. Xiao-Feng Qin, Zhengbin Yao, Wei Cao and Yong-Jun Liu. TSLP-activated dendritic cells induce inflammatory TH2 response through OX40-ligand: a master switch of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α . *J. Exp. Med.* 202:1213-1223, 2005.

2. 学会発表

1. Kawahara, M., Hori, T., Okawa, K., Uchiyama, T. Comprehensive analysis of MHC class I peptides presented on adult

T cell leukemia cells by mass-spectrometry. 47th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, December 10-13, 2005.

2. 松原 靖、堀 利行、内山 卓. 4-1BBL 形質導入 AML 細胞を用いた白血病特異的 CTL の誘導. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会、横浜、2005 年 9 月 17-19 日.
3. 河原真大、堀 利行、大川克也、内山 卓. LC/MS を用いた成人 T 細胞白血病の HLAclassI 拘束性腫瘍関連抗原の探索. 第 67 回日本血液学会総会・第 47 回日本臨床血液学会総会、横浜、2005 年 9 月 17-19 日.
4. Rimpei Morita, Takashi Uchiyama, Toshiyuki Hori. Atrial natriuretic peptide suppresses IFN- α production of human plasmacytoid dendritic cells. 第 35 回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、2005 年 12 月 1 日-3 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

CECAM-1 分子を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎病態の調節に関する研究

分担研究者 三宅幸子

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 室長

研究要旨： Carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1(CEACAM-1)は細胞間シグナルを調節する接着分子の一つで、免疫反応においては Th1/Th2 バランス調節に関与することが報告されているので、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）における CECAM-1 の関与について検討した。抗 CECAM-1 ブロッキング抗体投与により EAE の臨床症状が悪化し、自己抗原特異的 T 細胞の IFN- γ 産生亢進が認められた。一方、CECAM-1 を架橋する CECAM-1Fc キメラ蛋白投与により EAE の症状は軽快し、自己抗原特異的 T 細胞の IFN- γ 産生低下が認められた。これらの結果から、CECAM-1 分子は自己抗原特異的 T 細胞の Th1 反応を低下させることによって、EAE をすることが示唆された。iNKT ノックアウトマウスでは、抗 CECAM-1 ブロック抗体投与により EAE の臨床症状ならびに自己抗原反応性 T 細胞の IFN- γ 産生はコントロール群と比較して有意差はみられなかった。また、CECAM-1 ブロッキング抗体投与後、CD1d 拘束性 iNKT 細胞を特異的に刺激する抗原である α -ガラクトシルセラミド刺激による末梢血中 IFN- γ は、コントロール群と比較しての有意に高かった。これらのことから、CECAM-1 分子による EAE の抑制、自己抗原反応性 T 細胞の Th1 反応の抑制には、iNKT 細胞が必要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）の動物モデルである EAE は自己抗原であるミエリン構成蛋白を感作することにより発症する。EAE の発症には IFN- γ 、TNF- α などの Th1 型サイトカインを産生する CD4 陽性自己反応性 Th1 細胞が重要であり、IL-4、IL-5 などの Th2 型サイトカイン産生 Th2 細胞とのバランス（Th1/Th2 バランス）調節で発症が制御されると考えられている。Carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1(CECAM-1)は細胞間シグナルを調節する接着分子の一つで、骨髄性細胞とともに活性化 T cell および B cell に発現しており、Th1/Th2 バランス調節に関与することが知られている。本研究では、EAE の病態抑制に CECAM-1 分子が関与していることを見出したので報告する。

B. 研究方法

C57BL/6 マウス、もしくは J α 18 欠損(NKT 欠損)マウスに MOG₃₅₋₅₅ ペプチドを 100 μ g とフロイト不完全アジュバントに結核死菌を加え、エマルジョ

ンを作製し感作した。初回感作時及び 48 時間後に、百日咳毒素 200ng/匹を腹腔内投与した。臨床症状評価については以下のスコアを用いた。（0:正常、1:尾のトーンス低下、2:尾の完全下垂、3:歩行異常、4:後足の完全脱力、5:前足を含む後足の完全脱力、6:死亡）。Agonistic な抗 CECAM-1 抗体(AgB10)または、抑制性 CECAM-1-Ig キメラ蛋白を腹腔内投与した。MOG 特異的抗体並びにサイトカインは ELISA 法で測定した。MOG 特異的リンパ節細胞の増殖反応を ³H サイミジンの取込み法、培養上清中のサイトカインを ELISA 法にて測定した。

（倫理面への配慮）

動物実験に関しては、当研究所動物実験の規定に従い、実験計画書の承認を受けて行った。

C. 研究結果

8 週齢の B6 マウスを MOG₃₅₋₅₅ で感作し EAE を惹起し、抗 CECAM-1 ブロック抗体と、コントロールとしてラット IgG を投与し、臨床経過を観察した。EAE の発症日もしくは発症率はマウス両群に

差異を認めないが、臨床症状ピーク時の重症度は抗 CEACAM-1 ブロック抗体投与群で有意に高値であり、累積 EAE スコアも抗 CEACAM-1 抗体投与群で有意に高かった。

IgG サブクラスの IgG1 は Th2 細胞の活性に相関し、IgG2a は Th1 細胞の活性に相関する。EAE 感作後 30 日目の血清中の抗 MOG₃₅₋₅₅ 抗体価は、抗 CEACAM-1 抗体投与群では control 群と比べて有意に IgG1 が低下し、IgG2a が増加した。その結果、抗 MOG₃₅₋₅₅ 抗体価 IgG1/G2a 比は抗 CEACAM-1 抗体投与群で低下し、MOG₃₅₋₅₅ に対する反応がより Th1 に偏寄していることが示唆された。次に、MOG₃₅₋₅₅ 反応性 T 細胞のサイトカイン産生能について検討した。抗 CEACAM-1 抗体投与群では感作リンパ節細胞はコントロール投与群と比較して MOG₃₅₋₅₅ ペプチド刺激に対する IFN- γ 産生増加がみられ、MOG₃₅₋₅₅ 特異的 T 細胞の免疫応答が Th1 に偏寄していることが確認された。IL-4 は測定感度以下であった。次に CEACAM-1 を架橋してシグナルを伝えることが報告されている CEACAM-Fc 蛋白を用い、MOG 反応性 T 細胞のサイトカイン IFN- γ の産生を調べた。CEACAM-Fc 蛋白投与群では、感作リンパ球は、MOG₃₅₋₅₅ の刺激によってコントロール群と比較し IFN- γ の有意な産生低下を認めた。IL-4 は測定感度以下であった。これらの結果から CEACAM-1 分子は MOG 特異的 T 細胞の免疫応答を Th1 反応を抑制することにより、EAE の病態を制御していることが示された。

これまで CEACAM-1 分子は上皮系細胞や血管内皮細胞の他、血球系では活性化 T 細胞および B 細胞、樹状細胞、好中球、マクロファージ、NK 細胞での発現が報告されている。フローサイトメーターを用い、活性化 T 細胞の CEACAM-1 発現を調べた。抗 CD3 抗体固相化と、コンカナバリン A (ConA) で刺激後 T 細胞上に CEACAM-1 の発現が見られ、その中でも、CD1d 拘束性の iNKT 細胞に発現が高かった。iNKT 細胞は活性化に伴い Th1, Th2 両サイトカインを迅速に産生し免疫調製に関与することが知られている。そこで、まず、CEACAM-1 が iNKT 細胞のサイトカイン産生調製に関係するかどうかを検討した。B6 マウスに抗 CEACAM-1 抗体 500 μ g を腹腔内投与 4 日後、iNKT 細胞の糖脂質である α -ガラクツシルセラマイド 2 μ g/匹を腹腔内投与し 2 時間後、6 時間後に末

梢血を採取しサイトカインを測定した。血清中 IFN- γ は抗 CEACAM-1 抗体投与群で control 群に比べ 2 時間後、6 時間後が高かった。一方 IL-4 の産生は抗 CEACAM-1 抗体投与群と control 群とに差は認められなかった。

次に CEACAM-1 による EAE の制御に iNKT 細胞が関与するかどうかを検討した。NKT 細胞の存在しない J α 18 ノックアウトマウスに MOG₃₅₋₅₅ ペプチドを用い EAE を誘導し、抗 CEACAM-1 抗体投与群とコントロール群での臨床症状を比較した。野生型 B6 マウスと異なり、両群で臨床症状に差はみられなかった。次に、抗 CEACAM-1 抗体投与群とコントロール群での MOG₃₅₋₅₅ 反応性 T 細胞の細胞増殖と IFN- γ の産生を調べた。MOG 反応性 T 細胞の細胞増殖と IFN- γ の産生は抗 CEACAM-1 抗体投与群とコントロール群とで有意な差が認められなかった。これらの結果から、CEACAM-1 による EAE の抑制、脳炎惹起性自己抗原 MOG₃₅₋₅₅ 特異的リンパ球の Th1 反応の抑制には iNKT 細胞が必要であることが明らかとなった。

D. 考察

本研究では、CEACAM-1 が脳炎惹起性自己抗原 MOG₃₅₋₅₅ に対する Th1 反応を抑制することによって、EAE に抑制的にはたらくことを示した。また、この作用には、iNKT 細胞の存在が重要であることも明らかにした。

MS やその動物モデルである EAE は、Th1 優位の病態であり Th1/Th2 バランスの調整が病態コントロールにつながると考えられている。このことから Th1/Th2 バランスの調節に関与する分子の EAE とにおける役割が検討されてきた。CEACAM-1 は、Kammerer らによってブロッキング抗体である AgB10 を用いた検討では、樹状細胞に作用し IL-12 産生を調節することにより Th1 反応を増強することが報告された。また、Iijima らによって他の CEACAM-1 抗体投与、もしくは CEACAM-Fc 蛋白の投与により Th1 病である炎症性腸炎モデルが抑制されることが報告され、CEACAM-1 は Th1 反応の抑制に関与することが示された。本研究においてもブロッキング抗体では Th1 反応が増強し、CEACAM-1Fc 蛋白による CEACAM-1 架橋では Th1 反応が抑制され、それによって EAE が抑制されることを示した。この結果は、これまでの他のモデル

系を用いた報告と合致し、CEACAM-1 は広く Th1 優位な病態に抑制的に働くことが示されたといえる。CEACAM-1 は細胞質内に ITIM motif を有することからクロスリンクによってフォスファターゼを介した抑制性シグナルが入ると考えられる。CEACAM-1 は homophilic な会合をすることが知られており、活性化 T 細胞などに発現した CEACAM-1 が T 細胞自身もしくは樹状細胞に抑制シグナルを伝達すると考えられる。

iNKT 細胞は、多様なサイトカイン産生能から、自己免疫疾患の調節に関与することが報告されている。EAE においては J α 18 ノックアウトマウスを用いた実験から iNKT 細胞が抑制的に働くという報告と、病態促進的に働くという報告があり、EAE においてどのように病態に関与するかについては、不明な点も多い。一方、糖脂質で iNKT 細胞を刺激すると病態は抑制されることが報告されている。CEACAM-1 を介した T 細胞反応の調節にどのように iNKT 細胞が関与するかについては、iNKT 細胞から IFN- γ 産生の調節によって樹状細胞からの IL-12 産生が影響を受ける可能性があるが、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

CECAM-1 は NKT 細胞を介して自己抗原反応性 T 細胞の Th1 反応を抑制することにより、EAE を抑制する。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno, Y., S. Tanaka, M. Sumii, S. Miyake, S. Tazuma, M. Taniguchi, T. Yamamura and K. Chayama: Single dose of OCH improves mucosal Th1/Th2 cytokine balance and prevents experimental colitis in the presence of Va14 NKT cells in mice. **Inflamm. Bowel Disease** 11(1): 35-41, 2005
- 2) Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, van Kaer L, Liu C, Tanimoto M and Teshima T.

Stimulation of host natural killer T cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducible Th2 polarization of donor T cells. **J.Immunol.** 174(1): 551-6, 2005

- 3) Murata K, Toba T, Nakanishi K, Takahashi B, Yamamura T, Miyake S and Annoura H. Total synthesis of an immunosuppressive glycolipid, (2S,3S,4R)-1-O-(α -D-galactosyl)-2-tetracosanoylamino-1,3,4-nonanetriol. **J.Org.Chem.** 70(6): 2398-401, 2005
- 4) Yu KO, Im JS, Molano A, Dutronc Y, Illarionov PA, Forestier C, Fjiwara N, Arias I, Miyake S, Yamamura T, Chang YT, Besra GS, and Porcellini SA. Modulation of CD1d-restricted NKT cell responses by using N-acylvariants of α -galactosylceramides. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA.** 102(9): 3383-8, 2005
- 5) Ota T, Takeda K, Akiba H, Hayakawa Y, Ogasawara K, Ikarashi Y, Miyake S, Wakasugi H, Yamamura T, Kronenberg M, Raulet DH, Kinoshita K, Yagita H, Smyth MJ, Okumura K. IFN- γ -mediated negative feedback regulation of NKT cell function by CD94/NKG2. **Blood,** 106(1): 184-92, 2005
- 6) Chiba A, Kaieda S, Oki S, Yamamura T and Miyake S. The involvement of V α 14 NKT cells in the pathogenesis of arthritis in murine models. **Arthritis Rheum.** 52:1941-8, 2005
- 7) Toba T, Murata K, Yamamura T, Miyake S and Annoura H. A concise synthesis of (3S,4S,5R)-1-(α -D-galactopyranosyl)-3-tetracosanoylamino-4,5-decanediol, a C-glycoside analogue of immunomodulating α -galactosylceramide OCH. **Tetrahedron Letters** 46: 5043-7, 2005
- 8) Ronet C, Darche S, de Moraes ML, Miyake S, Yamamura T, Louis JA, Kasper LH, Buzoni-Gatel D. NKT Cells Are Critical for the Initiation of an Inflammatory Bowel Response against *Toxoplasma gondii*. **J.Immunol.** 175(2): 899-908, 2005
- 9) Oki S, Tomi C, Yamamura T and Miyake S.

Preferential Th2 polarization by OCH is supported by incompetent NKT cell induction of CD40L and following production inflammatory cytokines by bystander cells in vivo. *Int.Immunol.* 17(12):1619-29, 2005

10) Miyake S and Yamamura T. Therapeutic potential of glycolipid ligands for natural killer (NK) T cells in the suppression of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 5 (3): 315-22, 2005

2. 学会発表

1) Kaieda S, Chiba A, Oki S, Yamamura T, Miyake S. The involvement of CD1-restricted NKT cells in the pathogenesis of collagen-induced and antibody-induced arthritis. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, May 13, 2005

2) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T. Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4+ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 5th Annual Conference of FOCIS, Boston, May 13, 2005

3) Kaieda S, Oki S, Yamamura T, Miyake S. A new synthetic glycolipid suppresses murine models of arthritis by blocking of natural killer T cell activation. American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting, Orlando, Florida. October 25, 2004 (*Arthritis Rheum.* 52:S445, 2005)

4) 中原とも子、阿部香織、千葉麻子、山村隆、橋本博史、三宅幸子：膠原病患者における CD1d 拘束性 NKT 細胞の糖脂質抗原に対する反応性の検討、第 49 回日本リウマチ学会、横浜、4 月 20 日、2005

5) 海江田信二郎、千葉麻子、Ludovic Croxford, 大木伸司、山村隆、三宅幸子：マウス関節炎モデルにおける V α 14NKT 細胞ならびに V α 19NKT 細胞の機能解析 第 49 回日本リウマチ学会、横浜、4 月 19 日、2005

6) 水野美歩、大木伸司、海江田信二郎、任海千春、

山村隆、三宅幸子：新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御。第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

7) 塚本和行、林青順、大辻季樹、鶴井博理、三宅幸子、山村隆、広瀬幸子：SLE における NKT 細胞の役割。第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

8) 任海千春、大木伸司、山村隆、三宅幸子：OCH による NKT 細胞依存性 Th2 誘導における免疫ネットワークの関与、第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

9) 作石かおり、荒浪利昌、大木伸司、三宅幸子、山村隆：Exogenous IL-2 promotes IL-5 production by human CD4+ NKT cell clones: The role of IL-2 in the immune regulation. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

10) Croxford Ludovic, Miyake Sachiko, Shimamura Michio, Yamamura Takashi: Va19-Ja33 invariant NKT cells regulated experimental autoimmune encephalomyelitis. 第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

11) 大木伸司、海江田信二郎、山村隆、三宅幸子：新規糖脂質リガンドによる NKT 細胞を介した病態制御—マウス気道アレルギーモデルにおける抑制効果—第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

12) 海江田信二郎、大木伸司、山村隆、三宅幸子：NKT 細胞活性制御作用を介した新規合成糖脂質によるマウスモデル関節炎の抑制：第 35 回日本免疫学会、横浜、12 月 13 日、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ウニ小腸由来 sulfonoquinovosyl diacylglycerol による
実験的自己免疫性脳脊髄炎の治療

分担研究者 菊地誠志 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 助教授

研究要旨

ウニ小腸より脂肪酸構造の異なる 2 種の sulfonoquinovosyl diacylglycerol を抽出した。これらを EAE へ投与した結果，一方では病像を改善したのに対し，他方では悪化が見られた。その作用機序および構造と生理活性の関連につき検討中である。

A. 研究目的

免疫抑制活性を示すことが報告されている sulfonoquinovosyl diacylglycerol (SQDG) をウニ小腸より抽出し，実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）への治療効果とその作用機序について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ウニ小腸の乾燥粉末から生化学的手法を用いて糖脂質を抽出，精製し構造解析を行った。EAE は C57BL/6 に MOG 35-55 ペプチドを完全フロイントアジュバンドとともに免疫し誘導した。2 種の SQDG のいずれか，または vehicle を連日腹腔内投与し症状を観察した。

（倫理面への配慮）

動物実験は北海道大学遺伝子病制御研究所動物実験施設の倫理規定を遵守した。

C. 研究結果

ウニ小腸より 7 種の糖脂質を抽出することが出来た。構造解析の結果この中の 2 種が脂肪酸構造の異なる SQDG であり，一方の脂肪酸は C14:0 と C16:0 で他方は C16:0 と C22:1 で構成されていることが判明した。

SQDG を EAE に投与したところ C14:0, C16:0 で構成される SQDG を投与した群ではコントロール群に比べて症状の軽減が見られた。一方で C16:0, C22:1 で構成される SQDG を投与した群では病像の悪化が見られた。

D. 考察

SQDG にはヒト MLR やラット同種皮膚移植における拒絶反応の抑制効果などがあることが知られているが，その作用機序は十分に明らかにされていない。現在までの結果から SQDG は脂肪酸構造の相違により EAE に及ぼす影響が異なることが判明したが，

両者の生理活性の質的相違を検討することで、作用機序を明らかに出来ると考えている。

E. 結論

ウニ小腸より脂肪酸構造の異なる 2 種の SQDG を抽出し EAE へ投与した結果、一方では病像を改善したのに対し、他方では悪化が見られた。現在その作用機序に関して検討中である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

ウニ小腸由来 sulfonoquinovosyl diacylglycerol による実験的自己免疫性脳脊髄炎の治療（第 18 回日本神経免疫学会学術集会 名古屋）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Crow-Fukase 症候群における血液浄化療法

～ 血清 VEGF 値, サイトカイン値の変動と臨床症候 ～

分担研究者 野村恭一

共同研究者 王子 聡、三井隆男、吉田典史、山里将瑞
大熊 彩、高濱美里、島津智一、大貫 学

研究要旨

Crow-Fukase 症候群はまれな疾患であるが、血液浄化療法が有効であるとの報告がある。今回我々は血液浄化療法と臨床症候、血清 VEGF (vascular endothelial growth factor) 値、サイトカイン値について検討した。

【目的】 Crow-Fukase 症候群の 1 例において血液浄化療法 (IAPP : immuno adsorption plasmapheresis, HDF : hemodiafiltration) を行い、血清 VEGF 値および各種の血清サイトカイン値を測定した。

【対象・方法】 症例は 45 歳の男性。両下肢の筋力低下で発症した IgA κ型の Crow-Fukase 症候群。血清 VEGF 値は 2000pg/ml 以上であった。HDF と IAPP を施行し、各々において脱血直後と各カラム前後、返血直前にて血清 VEGF 値、各種血清サイトカイン値を測定し臨床徴候と比較検討した。IAPP に使用した吸着カラムは Phenylalanine と Tryptophan であった。

【結果・結語】 IAPP に使用した二種類の吸着カラム (Phenylalanine, Tryptophan) 前後での血清 VEGF 値に差はなかった。HDF では処理量の増加に伴い血清 VEGF 値は低下した。IAPP では回路内では血清 VEGF 値は低下したが、処理量が 2 リットル以上になると前値に復帰した。観察し得た期間での血清 VEGF 値と臨床徴候とに相関はないものと思われた。また、血液浄化療法後の観察期間内では臨床症候の明らかな改善は認めなかった。

A. 研究目的

Crow-Fukase 症候群はまれな疾患であるが、血液浄化療法が有効であり血清 VEGF 値、血清サイトカイン値が臨床的に重要であると報告されている。今回我々は、同疾患に対する血液浄化療法、特に免疫吸着療法における血清 VEGF 値と各種サイトカイン値の変動と臨床症候について検討した。

B. 研究方法

VEGF は分子量 2 万程度であり血液濾過透析にて除去可能と考えられ、血液浄化療法として免疫吸着療法 (IAPP) と血液濾過透析 (on line HDF) を施行。2 種類の血液浄化療法で治療中の回路内および治療前後における血清 VEGF 値、各種血清サイトカイン値をそれぞれ測定した。IAPP の吸着カラムは Tryptophan カラム (TR350) と Phenylalanine カラム (PH350) を使用した。

図1の左側にIAPP(左図)とHDF(右図)の回路図を示し、検体の採取部位を示した。IAPP施行時に脱血側①と返血側④、さらに吸着カラム前②と吸着カラム後③で、VEGF値、各種サイトカイン値を測定し、また、HDF施行時には脱血側①と返血側④でのVEGF値を測定した。

なお、本研究は当該患者様に十分なインフォームド・コンセントを行った上で施行した。

C. 研究結果

図2にHDF、IAPPにおける脱血①、返血④間(①-④)の血清VEGF値の変動を示す。上図がHDF施行時、下図がIAPP施行時におけるVEGFの経時的変化であり、①-④間において血清VEGF値の変動を検討した。その結果、HDFでは3時間の処理により血清VEGF値は明らかに低下した。

一方、IAPPでは処理量の増加に伴って脱血側①、すなわち生体内における血清VEGF値は徐々に増加したが、IAPPカラム前後ではVEGF値に有意な差を認めなかった。

図3にIAPPの脱血側①における10種類の血清サイトカイン値のIAPPの処理量と比べた経時的変化を示した。図中の左側はTryptophanカラム使用時、右側はPhenylalanineカラム使用時の各種サイトカインの変動を示した。両カラムともにTNF- α やIL-10などのサイトカインは処理量の増加と比べて大きな変化はなかった。IL-6、IL-8、IFN- γ は図3の様に変動し、特にIL-8は処理量の増加に従って増加した。

図4にIAPPのカラム前後②-③間におけ

る10種類のサイトカイン値の経時的変化を示した。図中上段にTryptophanカラム使用時、下段にPhenylalanineカラムを示した。

図の様に両カラムともにカラム前後でもTNF- α やIL-10のサイトカインに大きな変動はなく、最終的にも前値と大きな変動はなかった。IL-8はいずれの処理量でもカラム前後で低下を認めたが、処理量の増加に従ってカラム前②における値は増加し、生体内で反応性に増加しているものと思われた。

図5に本症例における臨床経過を示す。

on line HDF1回、Tryptophanカラム2回、Phenylalanineカラム2回の合計4回IAPPを施行したが、臨床症状に著変はなかった。その後、ステロイドパルス療法を施行しM蛋白の消失、浮腫・筋力低下の改善を認めた。

D. 考 察

Crow-Fukase症候群の詳細な病態は明らかになっていないが、血清VEGFや各種血清サイトカインが関与していると考えられている。IAPPは血中の病因物質の除去、体外免疫調節作用を有すると知られている。

今回の我々の検討ではVEGFに関してIAPPカラム前②、後③ともに低値であり、またカラム前後②-③間でVEGF値に差を認めなかった。血清VEGFの多くは血小板由来であり、血漿中には殆ど含まれないことによると思われた。従ってこれまでに報告されているCrow-Fukase症候群に対するIAPP有効例の治療メカニズムとしては、IAPPによる血清VEGF値の改善によるものの可能性

は低いと思われた。また、我々の検討では IAPP 前後において各種血清サイトカインの変動を認め、IAPP 有効例の治療メカニズムとしては体外免疫調節作用によるものの可能性も考えられた。しかし、同疾患における個々のサイトカインの病態への関与は不明な点が多い。今後の症例の検討が必要と思われた。

E. 結 論

Crow-Fukase 症候群の 1 例において IAPP, on line HDF を行い、血清 VEGF 値、各種血清サイトカイン値の変動と臨床的有効性を検討した。

- i) on line HDF では血清 VEGF 値は 3 時間以上の処理で低下した。
- ii) IAPP カラム (TR350、PH350) 前後で VEGF 値に有意な差はなかった。
- iii) IAPP カラム (TR350、PH350) 前後で一部のサイトカインが吸着された。
- iv) 血液浄化療法後の観察期間内では臨床症候の明らかな軽快はなかった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

野村恭一, 高砂子由佳子, 木下俊介, 三井隆男, 富岳 亮, 島津邦男: 慢性期ラクナ梗塞患者のリンパ球接着分子 (LFA-1・VLA-4), 血管内皮細胞接着分子 (ICAM-1・VCAM-1) の発現および血清サイトカインに対する Ibudilast の作用,

脳卒中 27: 304-310, 2005

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

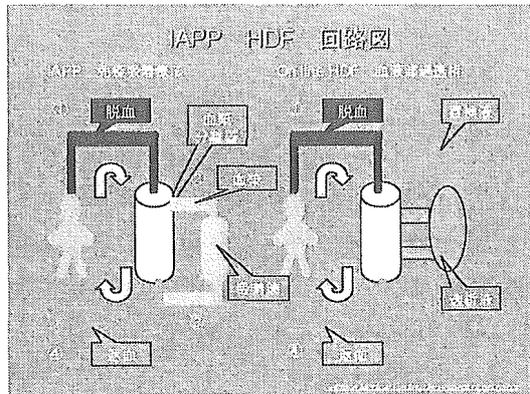


図 1. IAPP (左図) と HDF (右図) の回路図, 検体の採取部位

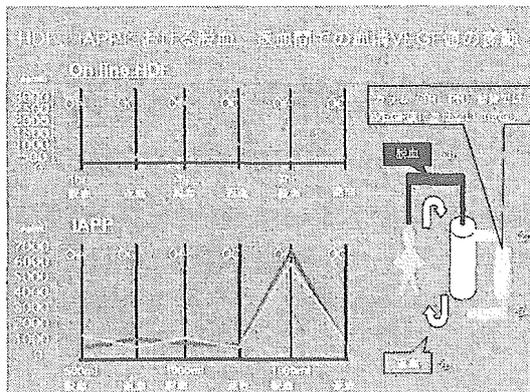


図 2. HDF (上), IAPP (下) における ①脱血 - ④ 返血間と IAPP カラム前後の VEGF 値の変動

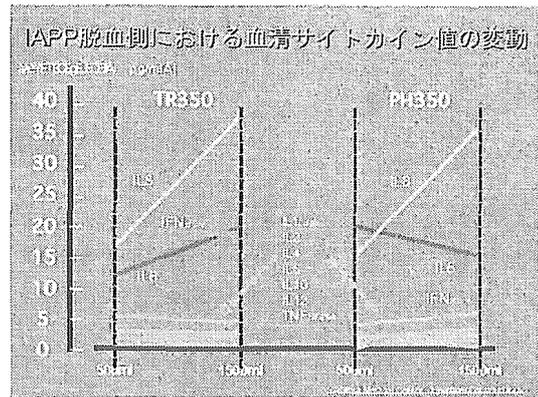


図 3. IAPP の①脱血側における 10 種類の血清サイトカイン値の経時的変化 (左 : Tryptophan, 右 : Phenylalanine)

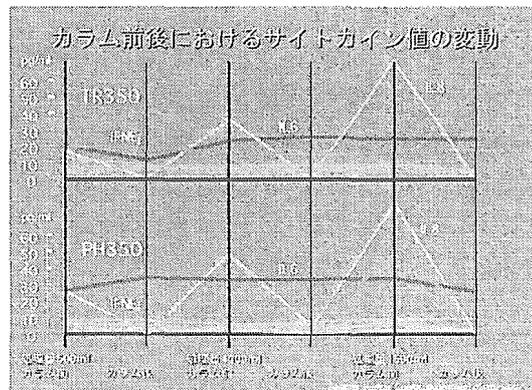


図 4. IAPP のカラム前後②-③間における 10 種類のサイトカイン値の経時的変化 (上 : Tryptophan, 左 : Phenylalanine)

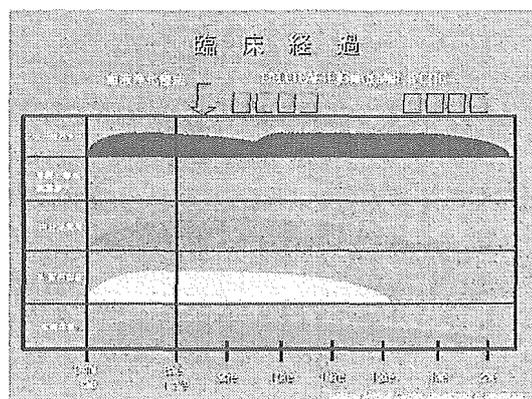


図 5 : 臨床経過

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多発性硬化症の免疫吸着療法

分担研究者：太田 宏平^{1,2}

研究協力者：大橋 高志¹、清水 優子¹、大原 久仁子¹、竹内 千仙¹、岩田 誠¹

¹ 東京女子医科大学脳神経センター神経内科、² 東京理科大学理学部

研究要旨

多発性硬化症 (MS) の急性期における免疫吸着療法 (IAPP) の治療効果は評価が定まっておらず、治療経験の蓄積が重要である。さらに、IAPP の再発予防効果を示唆する報告もあり、治療法の確立が望まれる。ステロイドパルス療法および免疫グロブリン静注療法が無効であった患者 2 人を含む急性～亜急性期 MS 患者 4 人に対し、IAPP を施行した。さらに、インターフェロン β -1b 療法の導入にもかかわらず再発を繰り返す MS 患者 3 人（一部重複）に対して、予防的に IAPP を施行し、その有効性を評価した。急性～亜急性期の MS 患者 4 人では、いずれも中等度以上の症状改善が得られた。再発予防効果についても有効性を示唆する良好な結果が得られた。合併症として、深部静脈血栓症、カテーテル感染症、アナフィラキシー様症状がみられた。とりわけ劇症型の再発や視神経脊髄型 MS には IAPP が有効である可能性があり、ステロイドパルス療法が無効な治療抵抗性の MS 患者には IAPP を考慮するべきである。さらに、IAPP は MS の寛解期の再発の予防的治療の選択肢としても今後検討すべきものである。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の急性期治療としては、ステロイドパルス療法 (IVMP) が行われるが、IVMP が無効ないし治療抵抗性と考えられる患者も少なからず存在する。本邦では血漿交換療法 (PE) や免疫吸着療法 (IAPP) などの血液浄化療法 (PP) が保険適応となっており、有効性を示す報告がみられるが、その効果については評価が定まっておらず、治療例の蓄積が重要である。さらに、定期的な IAPP が再発寛解型 MS に再発予防効果を有する可能性を示唆する報告もあり、治療法の確立が望まれる。

まだ少数例での検討ではあるが、合併症などの施行上の問題点を含めて我々の経験した患者について若干の考察を加えて報告する。

B. 研究方法

IVMP および免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が無効であった患者 2 人を含む急性

～亜急性期の MS 患者 4 人に対し、IAPP を施行した。

さらに、インターフェロン (IFN) β -1b 療法の導入にもかかわらず再発を繰り返す MS 患者 3 人（一部重複）に対して、予防的に IAPP を施行し、その有効性を評価した。内頸静脈または大腿静脈よりダブルルーメンカテーテルを留置し、トリプトファンカラム (イソムーバ TR-350[®]) を用いて、処理量は 2000～3000 ml とした。

（倫理面への配慮）

本研究は過去の日常診療で実施された治療や検査結果に基づく研究であり、その遂行に当たり患者個人情報への守秘に配慮した。

C. 研究結果

患者 1 は 31 歳の女性。1998 年発症の再発寛解型 MS で脳幹、脊髄に劇症型の再発を何度も起こしている。2002 年 2 月に IFN β -1b 療法を導入したが、その後も再発を繰り返している。2005 年 3 月に延髄～上

位頸髄レベルの再発で入院した。症状は約2週間かけて徐々に増悪し四肢麻痺となった。IVMPを施行したが、症状の改善はみられなかった。この時点でIAPPを検討したが、本人の同意が得られず、32病日からIVIgを施行した。一時、症状は軽快傾向となったかにみえたが、その後、さらに病巣が拡大し、呼吸困難が出現、46病日にBiPAPを導入した。翌日よりIAPPを施行し、ようやく症状は改善傾向となった。症状は徐々にではあるが順調に回復し、リハビリ病院に転院した。

患者2は34歳の男性。2005年発症の両側性の球後視神経炎である。頭部MRI上、脳弓に異常陰影がみられたため、MSが疑われ、前医でIAPPを計6クール、IVIgを2回施行されたが、十分な改善が得られず、当科に入院した。前医で行ったIVMPでは初回のみ一過性に改善がみられたが、IVIgでも明らかな効果はなかった。発症から約3ヶ月経過していたが、IAPPを試みた。隔日2回施行したところで、熱感、顔面紅潮、気分不快といったアナフィラキシー様症状があり中止したが、視力障害は改善傾向となった。特に周辺視野は明らかに改善した。

患者3は57歳の女性で、慢性腎不全のために血液透析を行っている。1992年発症の再発寛解型MSで2001年にIFN β -1b療法を導入したが、その後も再発を繰り返している。2000年の再発時に大腿骨頭壊死を来たしたため、IAPPを施行したところ、有意な視力回復がみられた。その後も再発を繰り返したが、その都度、IAPPを行い、順調な視力の回復が得られている。2004年11月からは3ヶ月に1回の予防的IAPPを行っている。それ以来約1年間再発は一度もみられていない。視力も0.9~1.2に保たれている。

患者4は40歳の女性。1996年発症の再発寛解型MSで2001年にIFN β -1b療法を導入している。2004年8月に左頭頂葉の劇症型の再発で入院した。IVMP3クールで症状は改善傾向となり、頭部MRIの病

巣も縮小した。その後の再発予防として、11月から定期的なIAPPを試みた。2回目のIAPP後に深部静脈血栓症をおこしてしまい、中止したが、それ以来、臨床的な再発は起こしていない。MRIでは反対側に新しい病巣が認められたが、前回の病巣は著明に縮小し、症状も軽快している。

患者5は35歳女性。1998年5月発症の視神経脊髄型MSで、脊髄MRIでは頸髄から胸髄にplaqueが多発している。2003年にIFN β -1b療法を導入した後、6ヶ月程度は症状が安定していたが、その後、頻回に再発がみられるようになった。2004年10月の再発時には視力障害はIVMPで改善せず、IAPPを施行したところ、直後より急速な視力の回復がみられた。カテーテル感染を起こしたが、抗生剤で治療後にIAPPを追加、この後、再発予防のためにIAPPを行った。それ以降再発がみられなくなったが、2005年8月に妊娠が判明し、すべての治療を中止したところ、妊娠4ヶ月で両側性の視神経炎で再発した。妊娠中であること、元々IVMPの反応性が悪いことから、IAPPを施行した。左眼の視力は回復したが、隔日3回施行した後に、右眼の視力障害が急速に進行した。さらに4回のIAPPを施行、視力は回復傾向となった。IVMP1クールを追加して退院した。副作用としては、血圧低下による気分不快を訴えることはあったが大事には至らず、妊娠の経過も良好である。

この患者でIAPPを3回の施行前後でのリンパ球表面マーカーの変化を比較した。CD4/8比、活性化T細胞の比率などは全て正常範囲であったが、IAPPの前後を比較すると、CD4/8比がIAPP後に低下(1.49→0.73)していた。活性化CD3、活性化CD4の割合は逆に増加(各々6.7%→10.6%、6.5%→11.1%)していた。

結果のまとめとしては、急性~亜急性期のMS患者4人では、いずれも中等度以上の症状改善が得られた。再発予防効果についても有効性を示唆する良好な結果が得られた。合併症として、深部静脈血栓症、カ

テール感染症、アナフィラキシー様症状がみられた。

D. 考察

PP の作用機序としては、自己抗体・炎症性サイトカイン・補体・接着分子などの血中の病因物質を除去する、増加した自己抗体や免疫複合体により疲弊したマクロファージを補体系を介して再活性化し、自己抗体や免疫複合体を処理する、血中の免疫グロブリンの急激な減少によって抗体産生細胞を分裂・増殖させ、ステロイド剤や免疫抑制剤に対する感受性を増大させる、などが言われている。T 細胞性免疫が主体である MS に PP が有効な理由としては、サイトカインの産生を変化させ、T ヘルパー 1 系細胞の免疫応答を促進して T ヘルパー 1/T ヘルパー 2 バランスを改善することによるとされている。

一方で、MS の病態に B 細胞や抗体が関与していることも古くから知られている。髄液中の免疫グロブリン産生は 90% 以上の MS 患者で増加しているが、髄液中にオリゴクローナル IgG バンドがみられ、患者ごとに特定のパターンをとることや、ミエリンの構成蛋白の一つである myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) に対する抗体によって実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が誘導・増強されることも MS における抗体の関与を示唆している。

Lucchinetti らは、MS が病理学的に 4 型に分類できることを示し、そのうち第 2 型では脱髄巣における抗体・補体の沈着が特徴的であることを示した。さらに彼らは第 2 型の患者における劇症型の再発に対して PE が有効であることを報告した。また、Neuromyelitis optica (NMO) でも、病巣に免疫グロブリンの沈着と補体の活性化がみられ、PE が有効であることが示されている。

Keegan らは、再発寛解型 MS や NMO を含む劇症型の中樞神経脱髄疾患に対して PE を行い、その効果を比較した。再発寛解型 MS、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、急性横断性脊髄炎、NMO、Marburg 型 MS

のいずれも 30-60% の患者で中等度以上の改善がみられ、とりわけ、NMO と Marburg 型 MS で有効率が高い傾向があった。これらの結果からも、NMO を含めて劇症型を呈する MS では、抗体の関与が大きく、PE が有効である可能性が高いといえる。

IAPP に関しては、少数例での報告に留まり、十分なデータがないのが現状である。Schmitt らは、MS 患者 17 人をプレドニゾン単独の群と、PE を加えた群、IAPP を加えた群の 3 群に分けて比較を行った。Expanded Disability Status Scale (EDSS) と Functional Scale でみると、プレドニゾン単独群ではあまり効果が得られなかったが、PE 群と IAPP 群ではほぼ同等の治療効果が得られた。免疫グロブリンの除去能は PE 群で明らかに優っているが、それでも両者が同程度の効果を示すのは、PE と IAPP で同程度に補体が低下するからだとしている。

さらに、野村らは、定期的に IAPP を施行するによって再発寛解型 MS の再発率が有意に低下し、活性化 CD4 細胞、helper-inducer 細胞が有意に減少することを報告している。

リンパ球表面マーカーの測定は、IAPP の前後に IVMP などを行っている症例が多く、十分な評価ができていないが、患者 5 例では CD4/8 比は IAPP 後に低下し、活性化 CD3 細胞、活性化 CD4 細胞の割合は逆に増加していた。この症例ではこの後さらに症状が増悪しているため、それを反映する変化かも知れない。今後、症例を増やしての検討が必要であると考えている。

今回検討した患者では、急性期の治療としては全例で中等度以上の改善が得られたと考えている。予防効果については、IAPP を定期的に施行している間は最長 1 年の間、一人も再発がなかった。まだはっきりしたことは言えないが、IAPP にはある程度の再発予防効果はあるという印象を持っている。

E. 結論

IAPP は、細胞性免疫に影響を及ぼすこ

とによって MS に対しても有効性を示すと考えられる。MS の中でも液性免疫が強く関与する一群があり、IAPP が特に有効である可能性がある。とりわけ視神経脊髄型 MS の劇症型の再発や、IVMP が無効ないし効果不十分な治療抵抗例には積極的に IAPP を考慮するべきであると考ええる。ただし、カテーテル感染、深部静脈血栓症などを合併することがあり、注意が必要である。また、妊娠中にも比較的安全に用いることができ、再発時の治療法としても有用である。さらに、MS の寛解期の予防的治療の選択肢としても今後検討すべきであると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuko Shimizu, Kohei Ota, Kimihito Kawahata, Kuniko Ohara, Takashi Ohashi, Makoto Iwata: Induction of CD4+CD25+high regulatory T cells and expression for FOXP3 mRNA by Interferon- β 1b in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci 238 (supple 1): S246, 2005
- 2) 大橋高志、太田宏平、清水優子、大原久仁子、竹内千仙、岩田誠：インターフェロン β -1b 療法の導入法と副作用の対応に関する検討。神経免疫学 13(1): 101, 2005.
- 3) 清水優子、太田宏平、川畑仁人、大原久仁子、大橋高志、岩田誠：IFN- β 1b を投与した多発性硬化症患者末梢血の CD4+CD25+high 制御性 T 細胞と FoxP3 遺伝子発現の検討。神経免疫学 13(1): 103, 2005
- 4) 清水優子、太田宏平、川畑仁人、大原久仁子、大橋高志、岩田誠。IFN- β 1b を投与した多発性硬化症患者末梢血の CD4+CD25+high 制御性 T 細胞と Foxp3 遺伝子発現の検討。東京女子医大総研紀要 25: 61-62, 2005

2. 学会発表

- 1) 大橋高志、太田宏平、清水優子、大原久仁子、竹内千仙、岩田誠：インターフェロン β -1b 療法の外来導入に関する検討。第 46 回日本神経学会総会，鹿児島。5. 25, 2005
- 2) 大原久仁子、清水優子、太田宏平、竹内千仙、大橋高志、岩田誠：インターフェロン- β 1b による多発性硬化症の細胞内サイトカインの変化。第 46 回日本神経学会総会，鹿児島。5. 25, 2005
- 3) 清水優子、太田宏平、川畑仁人、大原久仁子、竹内千仙、大橋高志、岩田誠：多発性硬化症の調節性 T 細胞と Foxp3 遺伝子発現についての検討。第 46 回日本神経学会総会，鹿児島。5. 26, 2005
- 4) 太田宏平、大澤美貴雄、大橋高志、清水優子、飯嶋睦、岩田誠。多発性硬化症における事象関連電位。第 8 回日本薬物脳波学会，横浜。7. 7, 2005
- 5) Yuko Shimizu, Kohei Ota, Kuniko Ohara, Takashi Ohashi, Makoto Iwata: Induction of CD4+CD25+ high regulatory T cells and expression for FOXP3 mRNA by Interferon- β 1b in multiple sclerosis patients. XVIIth World Congress of Neurology, Sydney. 11. 8, 2005
- 6) 大橋高志、内山真一郎、氏家弘、小林一成、川島明次、白石和子、石阪香、齋藤登、久保長生、岩田誠。急性期脳梗塞のクリニカルパス作成の試み。第 6 回日本クリニカルパス学会学術集会。新潟，12. 2, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

「COX-2阻害剤を用いた実験的自己免疫性脳脊髄炎への治療」 に関する研究

分担研究者 楠 進 近畿大学医学部神経内科教授

研究要旨

多発性硬化症（MS）は決定的な治療法が確立されていない難治性疾患である。本研究では、MS の新規治療薬の候補として、抗炎症薬 cyclooxygenase (COX)-2 阻害剤の治療効果を MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いて検証した。その結果、celecoxib は著明に EAE を抑制し、発症後の投与でも治療効果を認めた。celecoxib は他の抗炎症薬と異なり、免疫学的バランスを Th2 に偏倚させていたことから良好な EAE 抑制効果を示したものと考えた。これらの効果は COX-2 欠損マウスでも再現されることから、celecoxib の治療効果は COX-2 を介さない経路で働いていることが判明した。また celecoxib は免疫応答細胞の脳血液関門通過を促進する接着分子 ICAM-1 や P-selectin、ケモカイン MCP-1 の発現を抑制していたことから、抗原特異的 T 細胞の中樞神経への侵入を阻止していたと考えられる。celecoxib は長期投与が可能な薬剤であるため、慢性経過をとることが多い MS への臨床応用が期待される。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）は中枢神経に炎症性脱髄を引き起こす難治性自己免疫疾患である。実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）は MS の動物モデルとされ、新規治療法開発に用いられることが多い。従来から抗炎症薬は MS 治療薬の候補として試みられており、indomethacin やステロイドなどは EAE に対して有効であると報告されている。しかし長期使用による副作用などがあり臨床応用には至っていない。近年、副作用が少ないとされる cyclooxygenase (COX)-2 阻害剤が登場し、関節リウマチなどで消炎鎮痛薬として使用されている。本研究では、MS の新規治療薬の候補として COX-2 阻害剤の EAE に対する治療効果を検証する。

B. 研究方法

B6 マウスに MOG(35-55)を用いて EAE を誘導し、nimesulid、celecoxib、meloxicam など新旧 COX-2 阻害剤と、従来からの抗炎症薬 indomethacin、dexamethasone を用いて治療効果を比較した。薬剤は隔日に経口投与した。EAE マウスの血清、リンパ組織、脳脊

髄などを経時的に採取し、血清からは MOG 抗体価、サイトカイン、ケモカインなどを測定し、各組織は免疫組織染色やフローサイトメーターを用いて解析した。MOG 抗体価は IgG2a と IgG1 のアイソタイプを測定し、免疫バランスを評価した。

（倫理面の配慮）

実験動物の取り扱い、近畿大学医学部内の「実験動物取り扱い指針」を遵守した。

C. 研究結果

結果

celecoxib は他の薬剤と比べて著明に EAE を抑制し、発症後の投与でも有効であった。免疫学的バランスのみを考えた場合、COX-2 阻害薬は PGE2 産生を低下させ Th1 に偏倚させるため、Th1 病モデルである EAE を悪化させる方向に働くと考えられる。ところが celecoxib は抗 MOG 抗体のアイソタイプを Th2 にシフト (IgG2a<IgG1) させていた。これらの効果は COX-2 欠損マウスでも再現されることから、celecoxib は COX-2 を介さない経路で作用していることが判明した。indomethacin も EAE 抑制に有効であっ

たが、消化管潰瘍や穿孔による副作用で全てのマウスが死亡した。celecoxib 投与マウスに明らかな副作用は見られなかった。他の抗炎症薬で celecoxib と同等の効果を示す薬剤は無かった。celecoxib は抗原特異的 T 細胞 (CD4 陽性 T 細胞) の中枢神経への侵入を著明に阻止していた。また celecoxib は脳血液関門 (BBB) 通過を促進する接着分子である ICAM-1 と P-selectin、そしてケモカイン MCP-1 などの発現を抑制していた。

D. 考察

celecoxib は他の COX-2 阻害薬と同様の PG 産生抑制による抗炎症効果だけではなく、COX-2 を介さない経路で免疫学的バランスを Th2 に偏倚させ、BBB 通過に重要な接着分子やケモカイン発現を抑制することにより、抗原特異的 T 細胞の BBB 通過を阻止していると考えられた。これらの作用によって、celecoxib は他の抗炎症剤には無い強力な EAE 治療効果を示したと考えられる。

E. 結論

celecoxib は EAE に対して有効な治療効果を示した。今後 MS への臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

I 論文発表

なし

II 学会発表

1. 宮本勝一, 植進, 三宅幸子, 山村隆.

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する COX-2 阻害剤を用いた治療. 第 18 回日本神経免疫学会学術集会(平成 18 年 3 月 2 日 名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 平成 17 年度班会議プログラム

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究

(難治性神経疾患の画期的診断・治療法等に関する研究班－1)

主任研究者 山村 隆

平成17年度班会議

抄 録 集

日 程 : 平成17年12月9日(金)

11:20～16:30

場 所 : 全共連ビル No.5会議室

住 所 : 千代田区平河町2-7-9

電 話 : 03-5215-9501