

ポンダーと定義し、両者は3遺伝子 [caspase 2, caspase 10, FLICE inhibitory protein (FLIP)] の発現レベルの三次元マッピングで86%区別可能と報告した。

最近、われわれ<sup>18)</sup>は72例のIFN- $\beta$ 未治療活動性MS(46例は初回採血後2年間IFN- $\beta$ 治療開始)と22名の健常人の末梢血CD3<sup>+</sup>T細胞を1,259遺伝子cDNAマイクロアレイ(Hitachi)で解析したデータに関して、両群間で発現差異を示す286遺伝子を指標遺伝子(discriminator genes)にして階層的クラスタ解析を施行した[MS classification database(MSCD), Satoh *et al*, Manuscript in preparation]。286遺伝子は5クラス(クラス#1~#5)に分類され、MS群は健常人群から分離され、さらに4グループ(A, B, C, D)に分類された。A群は遺伝子発現プロフィールが最も健常人に類似し、B群は最も臨床的活動性が高く、ケモカイン遺伝子の多いクラス#5の発現レベルが高く、C群は脳限局病変を呈する患者が多く、D群は最もEDSSスコアが高値であった。さらに群間検定で健常人とMS A群を識別する58遺伝子を抽出した。治療前後2年間の再発回数・IVMP日数・入院日数・EDSSスコア・MRI T2強調画像病巣数と患者満足度から治療評価スコアを算出すると、レスポナーはA群とB群に集積していた。レスポナーではノンレスポナーに比較して、治療開始後6ヵ月のIRG (ISG 15, IFI 27, MCP-1, TNFRp 75)発現レベルが高く維持されていた。

このMSCDに新規11症例(2例の活動性MS, 4例の非活動性MS, 2例のpossible MS, 1例の視神経炎, 2例の活動性慢性炎症性脱髄性多発神経炎)を適合させると、286遺伝子, 58遺伝子を指標遺伝子とする階層的クラスタ解析により、非活動性MSは全例健常者群に分類された(図1)。一方慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)はMS A群に分類された。MSCDを

training setとして施行したSVM解析でも同様のグループ分類が支持された(表2)。症例数は少ないがわれわれの結果は末梢神経抗原に対する自己免疫機序が関与するCIDPと中枢神経抗原に対する自己免疫機序が関与するMSではT細胞遺伝子発現レベルで類似性があり、CIDPはDNAマイクロアレイ解析だけではMSと鑑別できないことを示唆する。

## おわりに

遺伝子アレイ解析は臨床所見や画像のみでは鑑別困難な疾患の補助診断のツール、腫瘍悪性度や予後の予測、薬物反応性や副作用の予測、治療効果の判定など幅広い臨床応用が期待されている。われわれはDNAマイクロアレイ解析でMSがT細胞遺伝子発現プロフィールにもとづき4群に分類され、各群は疾患活動性・病変分布・IFN- $\beta$ 治療反応性と密接な対応を認めることを報告した(MS classification database: MSCD)。今後MSCDを礎にしてテーラメイド医療樹立に向けて研究を進める予定である。

謝辞: 本稿で紹介した研究は、国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部山村 隆部長、古池史子先生、中西恵美先生、尾上祐行先生、土居芳充先生、南里悠介先生、佐藤和気郎先生、荒浪利昌先生、および難治性疾患の画期的診断・治療法などに関する研究班の班員諸氏との共同研究でなされ、平成17年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学(遺伝子アレイによる多発性硬化症再発予測法樹立に関する研究: H17-こころ-020)および平成17年度創薬などヒューマンサイエンス総合研究事業(DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究: KH 21101)の補助を受けた。

## 文献

- 1) Sospedra M *et al*: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23: 683-747, 2005
- 2) Waubant E *et al*: Clinical characteristics of

- responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* **61** : 184-189, 2003
- 3) Lucchinetti C *et al* : Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* **47** : 707-717, 2000
  - 4) Steinman L *et al* : Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* **3** : 483-492, 2003
  - 5) Whitney AR *et al* : Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. *Proc Natl Acad Sci USA* **100** : 1896-1901, 2003
  - 6) Whitney LW *et al* : Analysis of gene expression in multiple sclerosis lesions using cDNA microarrays. *Ann Neurol* **46** : 425-428, 1999
  - 7) Whitney LW *et al* : Microarray analysis of gene expression in multiple sclerosis and EAE identifies 5-lipoxygenase as a component of inflammatory lesions. *J Neuroimmunol* **121** : 40-48, 2001
  - 8) Chabas D *et al* : The influence of the proinflammatory cytokine osteopontin on autoimmune demyelinating disease. *Science* **294** : 1731-1735, 2001
  - 9) Lock C *et al* : Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* **8** : 500-508, 2002
  - 10) Mycko MP *et al* : cDNA microarray analysis in multiple sclerosis lesions : detection of genes associated with disease activity. *Brain* **126** : 1048-1057, 2003
  - 11) Graumann U *et al* : Molecular changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis are characteristic of neuroprotective mechanisms against hypoxic insult. *Brain Pathol* **13** : 554-573, 2003
  - 12) Lindberg RL *et al* : Multiple sclerosis as a generalized CNS disease-comparative microarray analysis of normal appearing white matter and lesions in secondary progressive MS. *J Neuroimmunol* **152** : 154-167, 2004
  - 13) Tajouri L *et al* : Quantitative and qualitative changes in gene expression patterns characterize the activity of plaques in multiple sclerosis. *Mol Brain Res* **119** : 170-183, 2003
  - 14) Ramanathan M *et al* : *In vivo* gene expression revealed by cDNA arrays : the pattern in relapsing-remitting multiple sclerosis patients compared with normal subjects. *J Neuroimmunol* **116** : 213-219, 2001
  - 15) Airla N *et al* : Suppression of immune system genes by methylprednisolone in exacerbations of multiple sclerosis. Preliminary results. *J Neurol* **251** : 1215-1219, 2004
  - 16) Bompreszi R *et al* : Gene expression profile in multiple sclerosis patients and healthy controls : identifying pathways relevant to disease. *Hum Mol Genet* **12** : 2191-2199, 2003
  - 17) Mayne M *et al* : CYFIP 2 is highly abundant in CD 4<sup>+</sup> cells from multiple sclerosis patients and is involved in T cell adhesion. *Eur J Immunol* **34** : 1217-1227, 2004
  - 18) Satoh J *et al* : Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* **18** : 537-550, 2005
  - 19) Achiron A *et al* : Blood transcriptional signatures of multiple sclerosis : unique gene expression of disease activity. *Ann Neurol* **55** : 410-417, 2004
  - 20) Achiron A *et al* : Understanding autoimmune mechanisms in multiple sclerosis using gene expression microarrays : treatment effect and cytokine-related pathways. *Clin Dev Immunol* **11** : 299-305, 2004
  - 21) Mandel M *et al* : Autoimmunity gene expression portrait : specific signature that intersects or differentiates between multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* **138** : 164-170, 2004
  - 22) Maas K *et al* : Cutting edge : molecular portrait of human autoimmune disease. *J Immunol* **169** : 5-9, 2002
  - 23) Iglesias AH *et al* : Microarray detection of E 2 F pathway activation and other targets in multiple sclerosis peripheral blood mononuclear cells. *J Neuroimmunol* **150** : 163-177, 2004
  - 24) Satoh J *et al* : Differing effects of IFN $\beta$  vs IFN $\gamma$  in MS. Gene expression in cultured astrocytes. *Neurology* **57** : 681-685, 2001
  - 25) Wandinger KP *et al* : Complex im-

- munomodulatory effects of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis include the upregulation of T helper 1-associated marker genes. *Ann Neurol* **50** : 349-357, 2001
- 26) Koike F *et al* : Microarray analysis identifies interferon  $\beta$ -regulated genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* **139** : 109-118, 2003
- 27) Taniguchi T *et al* : The interferon- $\alpha/\beta$  system in antiviral responses : a multimodal machinery of gene regulation by the IRF family of transcription factors. *Curr Opin Immunol* **14** : 111-116, 2002
- 28) Maric M *et al* : Defective antigen processing on GILT-free mice. *Science* **294** : 1361-1365, 2001
- 29) Behar SM *et al* : Susceptibility of mice deficient in CD1D or TAP1 to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med* **189** : 1973-1980, 1999
- 30) Bárdos T *et al* : Anti-inflammatory and chondroprotective effect of TSG-6(tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated gene-6) in murine models of experimental arthritis. *Am J Pathol* **159** : 1711-1721, 2001
- 31) Baechler EC *et al* : Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* **100** : 2610-2615, 2003
- 32) Weinstock-Guttman B *et al* : Genomic effects of IFN- $\beta$  in multiple sclerosis patients. *J Immunol* **171** : 2694-2702, 2003
- 33) Liang Y *et al* : Differential and trajectory methods for time course gene expression data. *Bioinformatics* **21** : 3009-3016, 2005
- 34) Stürzebecher S *et al* : Expression profiling identifies responder and non-responder phenotypes to interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *Brain* **126** : 1419-1429, 2003
- 35) Hong J *et al* : Gene expression profiling of relevant biomarkers for treatment evaluation in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* **152** : 126-139, 2004
- 36) van Boxel-Dezaire AH *et al* : Contrasting response to interferon  $\beta$ -1 b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis : does baseline interleukin-12 p35 messenger RNA predict the efficacy of treatment? *Ann Neurol* **48** : 313-322, 2000
- 37) Wandinger KP *et al* : TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *Lancet* **361** : 2036-2043, 2003
- 38) Lamhamedi-Cherradi SE *et al* : Defective thymocyte apoptosis and accelerated autoimmune diseases in TRAIL<sup>-/-</sup> mice. *Nat Immunol* **4** : 256-260, 2003
- 39) Baranzini SE *et al* : Transcription-based prediction of response to IFN $\beta$  using supervised computational methods. *PLoS Biol* **3** : e 2, 2005