

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第 1 分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第 2 分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG 1 蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	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	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ー ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（平 成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・ 細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合 研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模 臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成 17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる 新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサ ーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬 効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤 の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺 伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的 評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資 源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

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

国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部室長
主任研究者 佐藤 準一

研究要旨 多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は中枢神経系白質に炎症性脱髄巣が多発し、再発を繰り返して進行する難病である。炎症が遷延化すると軸索傷害を来して不可逆的な機能障害を残す。MSは通常の血液検査では異常を認めず、診断は臨床症状・経過・神経学的所見・脳脊髄液所見・MRI画像に基づいてなされるが、鑑別疾患が多く必ずしも容易ではない。特にヘルペスウイルス性脊髄炎・HTLV-1関連性脊髄症・神経Behçet病・Sjögren症候群・脳血管炎・悪性リンパ腫・多発性脳梗塞はMSと誤診されることも少なくない。近年インターフェロンベータ(IFNβ)のMS再発抑制効果が立証された。MSの前駆病態であるclinically isolated syndrome (CIS)では、早期にIFNβ治療を開始するとMSへの移行を抑制可能であり、MS高精度診断法の樹立が望まれる。MSでは髄鞘抗原を認識する活性化CD4⁺ Th1 T細胞が、血液脳関門を通過して中枢神経系組織内に浸潤し、マクロファージ・ミクログリアを活性化して炎症増強因子産生を誘導し脱髄が惹起される。従って自己反応性活性化T細胞を含む末梢血リンパ球の遺伝子発現プロファイルの解析がMS診断に役立つ。本研究(予定期間2年)ではDNAマイクロアレイによるMS迅速診断法の確立を主目的とする。平成17年度(初年度)は国立精神・神経センター武蔵病院のMS, non-MS対照神経疾患, 健常者の末梢血T細胞のRNA 100検体を精製し、69検体をDNAマイクロアレイで解析した。現在MS疾患特異的遺伝子群(MS-specific genes; MSG)を同定するため、データセットを階層的クラスター解析(hierarchical clustering analysis; HCA)とサポートベクターマシン(support vector machine; SVM)解析により包括的に解析中である。平成18年度(第2年度)はMSGの情報を基にreal-time RT-PCR法による迅速診断キットを作成する予定である。

分担研究者

- (1) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部部長 山村 隆
- (2) 日立製作所ライフサイエンス推進事業部遺伝子診断事業推進センター主任技師 斎藤俊郎

A. 研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は視神経・大脳・脊髄など中枢神経系白質に炎症性脱髄巣が多発し、様々な神経症状が再発を繰り返して進行する難病であ

る。炎症が遷延化すると軸索傷害・神経変性を来して不可逆的な機能障害を残す。MSの診断は臨床症状・経過・神経学的所見・脳脊髄液所見・MRI画像に基づいてなされるが、神経内科専門医でも必ずしも容易ではない。ヘルペスウイルス性脊髄炎・HTLV-1関連性脊髄症・神経Behçet病・Sjögren症候群・脳血管炎・悪性リンパ腫・多発性脳梗塞はMSと誤診されることが多い。近年欧米・本邦で実施された大規模臨床試験により、インターフェロンベータ(IFNβ)のMS再発抑制効果が立証された。IFNβはfirst attack (clinically isolated

syndrome; CIS)直後に開始するとMSへの移行を抑制可能であり、MS高精度診断法の樹立が望まれる。MSでは髄鞘抗原反応性活性化CD4⁺ Th1 T細胞が、血液脳関門を通過して中枢神経系組織内に浸潤し、炎症性脱髄を惹起する(自己免疫学的機序)。従って自己反応性活性化T細胞を含む末梢血リンパ球の遺伝子発現プロフィールの解析がMS診断に役立つと考えられる。

本研究は予定期間2年でDNAマイクロアレイによるMS迅速診断法確立を主目的とする。平成17年度(初年度)は国立精神・神経センター武蔵病院の多数のMSおよびnon-MS対照神経疾患の末梢血T細胞RNAを精製し、DNAマイクロアレイを用いて遺伝子発現プロフィールを比較解析し、MS疾患特異的遺伝子(MS-specific genes; MSG)発現パターンを同定する。平成18年度(第2年度)はMSGの情報を基に臨床実用化のためにreal-time RT-PCR法による迅速診断キットを作成する。末梢血によるMS診断キットが普及すれば、早期治療・創薬に貢献し、患者の後遺症を減らして社会復帰を促進すると思われる。

B. 研究方法

平成17年度(初年度)はMcDonaldのMS診断基準(Ann Neurol 50: 121-127, 2001)を満たす、文書で同意を取得した国立精神・神経センター武蔵病院神経内科通院・入院中の多数の再発寛解型MS患者とnon-MS神経疾患患者(臨床的に鑑別困難な神経疾患: ヘルペスウイルス性脊髄炎・HTLV-I関連性脊髄症・神経Behçet病・Sjögren症候群・脳血管炎・悪性リンパ腫・多発性脳梗塞および臨床的に鑑別容易な免疫性神経疾患: 重症筋無力症・慢性炎症性脱髄性多発神経炎)、および健常者(normal control subjects; Nc)から採血する。

末梢血リンパ球をCD3抗体マイクロビーズでラベルし、autoMACS (Miltenyi Biotec)を用いてCD3⁺T細胞分画を精製、RNAeasy mini kit (Qiagen)でRNAを抽出し、-80℃で凍結保存する。各々のRNAサンプルをMessengeAmp aRNA kit (Ambion)を用いて増幅、逆転写反応により蛍光色素標識cDNAを作成する。これをHuman cDNA Microarray (1,259 genes; Hitachi)と反応させ、特異的なシグナルをMicroarray Scannerで検出し、signal intensity (SI)をQuantArray software (GSI Lumonics)を用いて定量する。得られたデータセットに関してGeneSpring 7.2 (Agilent)により階層的クラスタ解析(hierarchical clustering analysis; HCA)・主成分解析(principal component analysis; PCA)・サポートベクターマシン解析(support vector machine; SVM)を施行し、MS疾患特異的遺伝子(MS-specific genes; MSG)を抽出する。

平成18年(第2年度)はMS vs non-MSで顕著な差異(発現比5倍以上)を呈する遺伝子群に関してプライマーセットを作成、LightCycler (Roche)で定量的real-time RT-PCRを行い、MSG抽出の正当性を検証する。最終的にMS診断支持候補10遺伝子に絞り込み、single tube multiplex RT-PCRによりMSを迅速診断可能な高感度キットを作成する。

(倫理面への配慮)

「多発性硬化症患者および対照リンパ球遺伝子発現解析研究(申請者山村隆)」は、既に国立精神・神経センター倫理委員会で承認済みである。本研究で解析する対象者全員から研究参加に関して文書で同意を取得する。また全サンプルは第3者により暗号化し、検査者には個人情報が出ないようにして取り扱う。

C. 研究結果

#1. MS 病型分類データベースの作成(主任研究者佐藤・分担研究者山村・分担研究者斎藤): 既に平成16年度までに収集した active MS 72 検体と健常者(Nc) 22 検体の遺伝子発現プロファイルを HCA で比較解析した。MS と Nc で発現差異を認める 286 遺伝子を指標遺伝子(discriminator genes)として HCA を施行し、MS 病型分類データベース(MS classification database; MSCD)を樹立した。286 遺伝子は 5 クラス(class #1-#5)に分類された。MS 群は Nc 群から分離され、さらに 4 サブグループ(A, B, C, D)に分類された。A 群は遺伝子発現プロファイルが最も Nc 群に類似し、B 群は臨床的活動性が最も高く、chemokine 遺伝子が集積した class #5 の発現レベルが最も高く、C 群は脳限局病変を呈する患者が多く、D 群は EDSS スコアが最も高値であった。さらに Nc 群と MS-A 群を識別し得る 58 遺伝子を絞り込むことが出来た。IFN β 治療症例では、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 強調画像病巣数と治療満足度スコアを集計して、responder と nonresponder に分類すると、IFN β responder は A 群と B 群に集積していた。Responder は nonresponder に比較して、治療開始後6ヶ月の時点の IRG (ISG15, IFI27, MCP-1, TNFRp75)の発現レベルが高値に維持されていた。

#2. 検体の収集(分担研究者山村・主任研究者佐藤): 平成17年度は MS, non-MS 神経疾患および Nc より合計 100 検体の RNA を精製し-80°C で凍結保存した。そのうち Nc は 7 検体、non-MS は 7 検体(CIDP, familial spastic paraplegia, ALS, OPCA, OYL, psychogenic reaction)である。既に 69 検体は Human cDNA microarray で解析し HCA と SVM を施行した。

また Pecs 大学(Hungary) Illes 准教授との共同研究で、Hungary 人 MS の 33 検体と Nc の 22 検体を入手した。国立病院機構西多賀病院神経内科今野秀彦部長との共同研究で、MS 剖検大脳前頭葉・小脳凍結組織を入手した。

#3. MS 疾患特異的遺伝子同定のための予備解析(主任研究者佐藤・分担研究者山村・分担研究者斎藤): 新規 11 例(2 例の active RRMS, 4 例の完全寛解 stable RRMS, 2 例の possible MS, 1 例の optic neuritis, 2 例の chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)を MSCD に適合させると、HCA, SVM により、stable RRMS は全例が Nc 群に分類され、CIDP は MS-A 群に分類された。また 27 例の active RRMS に関して臨床情報なしに、MS 診断的中率は HCA 59%, SVM 30%であった。

D. 考察

T 細胞遺伝子発現の DNA マイクロアレイ解析で MS 病型分類データベース(MSCD)を樹立した。MSCD は多様な病態を呈する MS を 4 群に分類し、各群は疾患活動性・病巣分布・IFN β 治療反応性との密接な関連を認めた。Non-MS 神経疾患の症例数は少ないが、MS と non-MS の間に遺伝子発現パターン上の類似性・共通性が存在することが判明した。今後 non-MS の症例数を増加させて、MS と non-MS をより正確に識別し得る MSG を抽出する予定である。

E. 結論

マイクロアレイによる T 細胞遺伝子発現プロファイル解析は active MS と Nc を識別可能である。しかし active MS と一部の non-MS 神経疾患、完全寛解 stable MS と Nc には overlap が存在する。今後症例数

を増加して MS 疾患特異的遺伝子(MS-specific genes; MSG)を同定し、その情報に基づいて MS 迅速診断法を樹立する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Kanda T, Fukazawa T, Yamamura T: Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease* 18(3): 537-550, 2005.
 2. Satoh J, Onoue H, Arima K, Yamamura T: Nogo-A and Nogo receptor expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 64(2): 129-138, 2005.
 3. Satoh J, Onoue H, Arima K, Yamamura T: The 14-3-3 protein forms a molecular complex with heat shock protein Hsp60 and cellular prion protein. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 64(10): 858-868, 2005.
 4. Satoh J, Nanri Y, Yamamura T: Rapid identification of 14-3-3-binding proteins by protein microarray analysis. *Journal of Neuroscience Methods* in press, 2005.
 5. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Onoue H, Aranami T, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Saito T, Ohta M, Miyake S, Kanda T, Fukazawa T, Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* in press, 2006.
 6. 佐藤準一: DNA マイクロアレイによる多発性硬化症の免疫病態の解析. 特集 I サイトカイン・ケモカインからみた多発性硬化症の病型と病態. *Neuroimmunology* 13(2): 167-178, 2005.
 7. 佐藤準一: 網羅的遺伝子発現解析による多発性硬化症の病態・薬物反応性. 特集 II 遺伝子チップ解析の現状とその将来に期待される展開. 炎症と免疫, 14(2): 205-216, 2005.
 8. 佐藤準一: 多発性硬化症のマイクロアレイ診断. 特集 II 多発性硬化症研究・治療の現状 2006. 神経進歩, 2006, 印刷中.
 9. 佐藤準一: 多発性硬化症. インターフェロン治療学. 最新の基礎・臨床. 日本臨床, 2006, 印刷中.
- (書籍)
10. Satoh J. Protein Microarray Analysis for Rapid Identification of 14-3-3 Protein Binding Partners. In *Functional Protein Microarrays in Drug Discovery*. Edited by Predki PF. CRC Press, Boca Raton, FL, in press, 2006.
- (投稿中)
11. Onoue H, Satoh J, Ogawa M, Yamamura T:

Detection of anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis and controls. Multiple Sclerosis, Submitted for publication.

12. Satoh J, Yamamura T: Microarray analysis identifies CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early interferon-beta-responsive genes in lymphocytes. Multiple Sclerosis, Submitted for publication.
13. Satoh J, Arima K, Yamamura T: Human Astrocytes Express 14-3-3sigma in Response to Oxidative and DNA-Damaging Stresses. Journal of Neuroscience Research, Submitted for publication.
14. 南里悠介、佐藤準一、土居芳充、山村隆: DNA マイクロアレイによる多発性硬化症の診断とインターフェロンベータ治療反応性予測に関するアンケート調査. 神経内科 投稿中.

2. 学会発表

国際学会

1. Satoh J, Onoue H, Arima K, Yamamura T: Nogo-A and Nogo receptor expression is enhanced in demyelinating lesions of multiple sclerosis. 57th Annual Meeting of American Academy of Neurology. Miami Beach, 2005. 4.12. (Neurology 64, Suppl 1: A138, 2005).
2. Satoh J, Onoue H, Nanri Y, Arima K, Yamamura T: The 14-3-3 Protein Forms a Molecular Complex with Heat Shock Protein Hsp60 and Cellular Prion Protein: A Possible Implication for Detection of 14-3-3 in the CSF of Prion Diseases. The Fifth

Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, 2005. 9.7. (Abstract P-084, p. 102, 2005).

3. Satoh J, Doi Y, Aranami T, Yamamura T: T cell gene expression profiling identifies four distinct subgroups of multiple sclerosis. International Symposium on Autoimmunity in Intractable Diseases-Novel Molecules and Emerging Paradigms. Hakone, 2005. 10.27. (Abstract 27S-2, 2005).
4. Doi Y, Satoh J, Aranami T, Yamamura T: NR4A2 (Nurr1), an orphan nuclear receptor, is overexpressed in peripheral blood T lymphocytes of multiple sclerosis. International Symposium on Autoimmunity in Intractable Diseases-Novel Molecules and Emerging Paradigms. Hakone, 2005. 10.27. (Abstract PV-17, 2005).

国内学会

1. 佐藤準一: The 14-3-3 zeta isoform binds to heat shock protein HSP60 in human neural cells: a possible implication in prion diseases. 科学研究費補助金特定領域研究・感染の成立と宿主応答の分子基盤. 平成 16 年度 2 回全体班会議. 東京、2005. 1. 8 (抄録集 p.156-157).
2. 佐藤準一、山村隆、尾上祐行、有馬邦正: 多発性硬化症脱髄巣反応性アストロサイトにおける Nogo 受容体の発現. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班. 平成 16 年度班会議. 東京、2005. 1.26 (抄録集 p.20-21).

3. 佐藤準一、中西恵美、尾上祐行、古池史子、山村隆：T細胞のDNA microarray解析による多発性硬化症の病型分類. 第17回日本神経免疫学会学術集会. 福岡、2005. 3.3. (神経免疫学 13: 44, 2005). 第17回日本神経免疫学会会長賞受賞.
4. 尾上祐行、佐藤準一、山村隆：多発性硬化症患者血清中の抗 Nogo Receptor 抗体の検出. 第17回日本神経免疫学会学術集会. 福岡、2005. 3.3. (神経免疫学 13: 72, 2005). 第17回日本神経免疫学会奨励賞受賞.
5. 土居芳充、佐藤準一、山村隆：多発性硬化症の末梢血 T 細胞における NR4A2 発現上昇. 第17回日本神経免疫学会学術集会. 福岡、2005. 3.4. (神経免疫学 13: 104, 2005).
6. 佐藤準一、尾上祐行、有馬邦正、山村隆：多発性硬化症脱髄巣における Nogo-A・Nogo 受容体の発現. 第46回日本神経病理学会総会学術研究会. 宇都宮、2005. 5.13. (Neuropathology 25: A32, 2005).
7. 佐藤準一、中西恵美、尾上祐行、土居芳充、古池史子、山村隆：DNA microarray 解析による多発性硬化症の病型分類. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島、2005. 5.25. (抄録集 102, 2005).
8. 土居芳充、佐藤準一、山村隆：多発性硬化症(MS)末梢血 T 細胞における NR4A2 発現上昇. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島、2005. 5.27. (抄録集 272, 2005).
9. 尾上祐行、佐藤準一、山村隆：多発性硬化症(MS)患者血清中の抗 Nogo 抗体の検出. 第46回日本神経学会総会. 鹿児島、2005. 5.27. (抄録集 272, 2005).
10. 山村隆、佐藤準一：cDNA マイクロアレイを用いた多発性硬化症の病態解析. 第26回日本炎症・再生医学会. ワークショップ3. 網羅的遺伝子発現解析による炎症性疾患の病態解析と治療効果の予測. 東京、2005. 7.13. (炎症・再生 25: 289, 2005).
11. 佐藤準一、野村恭一、山村隆：CIDP 診断における DNA マイクロアレイ有用性に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 難治性ニューロパチーの病態に基づく新規治療法の開発班. 平成17年度班会議. 東京、2005. 12.7.
12. 佐藤準一、南里悠介、土居芳充、山村隆：末梢血リンパ球におけるインターフェロン応答遺伝子の網羅的解析. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患の画期的診断・治療法に関する研究事業. 平成17年度班会議. 東京、2005.12.9.
13. 南里悠介、佐藤準一、土居芳充、山村隆：MSのマイクロアレイ診断およびインターフェロンベータ治療に関するアンケート調査の集計. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患の画期的診断・治療法に関する研究事業. 平成17年度班会議. 東京、2005.12.9.
14. Satoh J, Onoue H, Doi Y, Yamamura T : Detection of anti-Nogo-66 and anti-Nogo receptor autoantibodies in the serum of multiple sclerosis. 第35回日本免疫学会総会学術集会 横浜、2005. 12.13. (Proceedings of the Japanese Society for Immunology 35: 37, 2005).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 多発性硬化症に対するインターフェロン・ベータ薬物治療の有効性予測法(特開 2004-28926).

2) 多発性硬化症に関連する遺伝子の発現測定方法、多発性硬化症関連遺伝子の発現を測定するためのチップ、多発性硬化症の罹患を判断するための遺伝子群、多発性硬化症の評価方法.

(特開 2005-160440).

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社