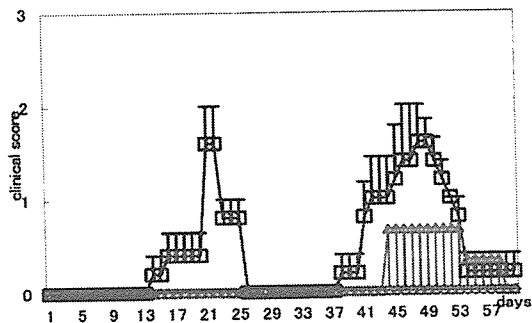


均臨床スコア 0.6 を示す 1 回目の EAE を認め、抗原接種後 35 日に 2 回目の EAE を発現、48 日に平均臨床スコア 0.4 のピークを示し、55 日に改善した。

⑥ ONO-2506 60 日間隔日投与群 (○) は、抗原接種後 21 日に 1 日のみ平均臨床スコア 0.2 を示す 1 回目の EAE を認め、抗原接種後 36 日から 42 日にかけて平均臨床スコア 0.25 の 2 回目の EAE を認めた。

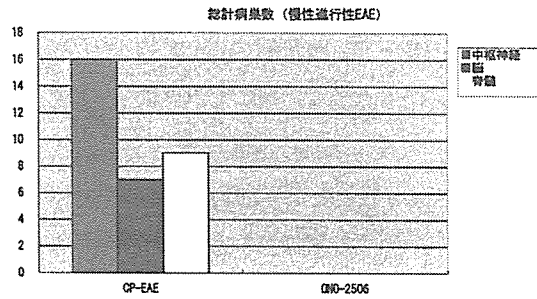
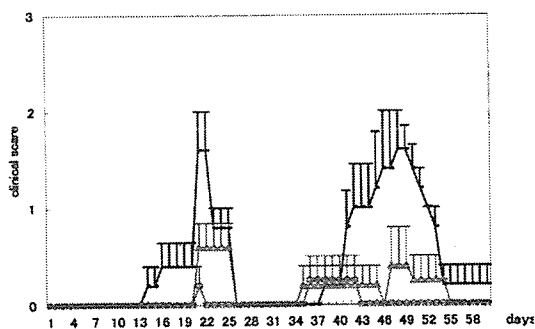


⑦ ONO-2506 30 日間連日投与群 (△) は、コントロール群 (□) で認めた 1 回目の EAE はなく抗原接種後 44 日から 53 日にかけて平均臨床スコア 0.66 を示す EAE を認め、59 日に改善した ONO-2506 30 日間隔日投与群 (○) は、コントロール群で認めた 1 回目なたびに 2 回目の EAE の症状を認めなかった。

病理学的検討：

① 慢性進行型 EAE モデルの検討 (C57BL6 マウス)：

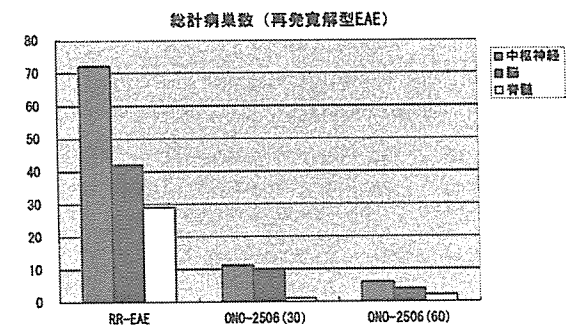
ONO-2506 連日投与群は EAE 対照群に比べ脳・脊髄ともに総計病巣数の減少を認めた。



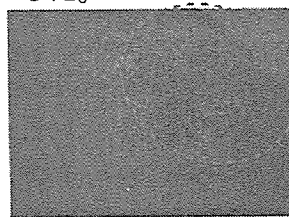
② 再発寛解型 EAE モデルの検討 (NODLT マウス)：

(1) ONO-2506 の 60 日間投与群：また、病理学的検討では ONO-2506 投与群は EAE 対照群と比べ脳・脊髄ともに総計病巣数の減少を認めた。

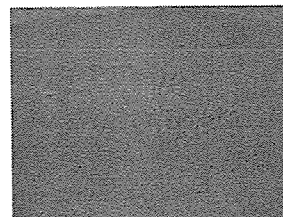
(2) ONO-2506 の 30 日間投与群：病理学的検討では、ONO-2506 投与群 (30 日間) は EAE 対照群に比べ総計病巣数は低下したが、60 日投与群よりも病巣数は多かった。



再発寛解型 EAE 対照群の H-E 染色では、細胞浸潤に加え脱髄を示唆する所見を認め、K-B 染色で細胞浸潤とその部位の脱髄を確認した。



再発寛解型 EAE 群
細胞浸潤と脱髄を認める



ONO2506(30 日間)投
与群
明らかな病変を認めない

D. 考察

ONO-2506 ((R)-2-プロピルオクタン酸、分子式：C₁₁H₂₂O₂、分子量：186.29) は急性期脳梗塞の新治療薬として注目されている(1-6)。薬理作用は、ラットの中大脳動脈閉塞モデルにおいて、①脳梗塞形成の抑制(2, 3, 6)、②脳浮腫の抑制(2)、③神経症候の改善作用(4, 6)などが認められ、また、astrocyte 培養系において、④神経成長因子放出の抑制(7)、⑤GABA 受容体の発現作用、⑥誘導型 NO 合成酵素 (iNOS)、cyclooxygenase-2 の発現抑制(5)、⑦グルタミン酸トランスポーター発現亢進抑制(7)などが報告されている。さらに最近、ONO-2506 には S-100 β 蛋白の増加抑制による astrocyte 異常活性化の抑制(2)が報告されている。脳梗塞を含め脳内の炎症性変化などにより astrocyte は異常活性化をきたし、S-100 β 蛋白、iNOS、COX-2、CINS-1 は産生亢進し、一方、GABA_A、GSH、GLT-1/GLAST は抑制される。ONO-2506 はこの astrocyte の異常活性化を抑制作用し、神経細胞障害やアポトーシスを抑制することが明らかとなっている。

我々は、この ONO-2506 による astrocyte の活性化抑制作用に着目し、免疫性神経疾患における治療および予防効果について検討した。既に免疫性末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群 (GBS) の動物モデルである実験的アレルギー性神経炎に対して ONO-2506 は予防および治療効果を持つことを報告した。今回は、免疫性中枢神経疾患である多発性硬化症 (MS) に対して ONO-2506 が再発抑制薬になりうるかについて検討した。

MS の動物モデルである慢性進行型 EAE、再発寛解型 EAE に ONO-2506 を連日、経口投与し、30-60 日間の神経症候の推移を観察、

さらに、病理組織学的検討を行った。その結果、ONO-2506 の経口投与により、慢性進行型 EAE では神経症候の抑制効果を認め、また、再発寛解型 EAE では神経症候の抑制のみならず再発抑制効果をも示した。さらに、慢性進行型・再発寛解型 EAE のいずれにおいても ONO-2506 投与群では病理組織学的に細胞浸潤、脱髄病巣数の減少を認めた。

MS は中枢神経系の脱髄疾患であり、再発と寛解を繰り返すことを特徴とする疾患である。MS 再発のメカニズムは不明であるが、再発時において自己免疫性の活性化 T 細胞が大きな役割を果たし、これが血液脳関門 (BBB) を通過し中枢神経系内に侵入することが再発の誘因と考えられている。BBB は毛細血管の内皮細胞と astrocyte から構成されている。内皮細胞は tight junction により密に結合され、周囲は基底膜をはさみ astrocyte の足突起がロゼットを形成し、内皮細胞に密着した構造を呈している。

ONO-2506 はこの astrocyte の異常活性化を制御することにより BBB の破壊を抑制し、慢性進行型・再発寛解型 EAE の神経症候ならびに再発を抑制したものと推測した。

ONO-2506 は多発性硬化症の再発・進行を抑制する経口薬剤となる可能性が示された。

E. 研究結論

慢性進行型ならびに再発寛解型 EAE モデルでは、ONO-2506 の 30mg/kg/日の経口投与により EAE の神経症候ならびに再発が抑制され、病理組織学的にも総計病巣数の減少を認めた。以上の結果より、ONO-2506 は多発性硬化症の再発・進行を抑制する経口薬となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. 野村恭一 多発性硬化症とアフェレシス. 日本アフェレシス学会雑誌 23:227-233, 2004
2. 野村恭一 血液浄化療法、多発性硬化症. 日本臨床 61:1388-1395, 2003
3. 野村恭一 多発性硬化症の治療の進め方:多発性硬化症とインフォームド・コンセント. Modern Physician 24:1875-1881, 2004
4. 富岳 亮、野村恭一:自己免疫疾患のすべて、多発性硬化症. 臨床看護 30:835-839, 2004
5. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Fukazawa T and Yamamura T. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. Neurobiology of Disease, 18:537-550, 2005
6. Koike F, Satoh J, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Kanda T, Fukazawa T and Yamamura T. Microarray analysis identified interferon b-regulated genes in multiple sclerosis. J of Neuroimmunology 2004
7. 野村恭一、三井隆男、高濱美里、高砂子由佳子、滝沢功一、木下俊介、大島裕紀、大貫 学、富岳 亮. 免疫吸着療法は多発性硬化症の免疫異常を調節し再発を抑制する. 厚生労働科学研究費補助金 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. 総括・分担研究報告書 61-66、2004
8. 野村恭一、三井隆男、大熊 彩、高濱美里、大貫 学、高砂子由佳子、木下俊介、大島裕紀、富岳 亮. 治療抵抗性 CIDP 5例のタクロリムス使用経験、タクロリムス治療による血清サイトカインの変動. 平成 15 年度 免疫性神経疾患に関する調査研究班 分担研究報告書
9. 野村恭一、富岳 亮、木下俊介、高砂子由佳子、大島裕紀、滝沢功一、島津邦男 多発性硬化症の非活動期における Th1/Th2 バランス:ケモカインレセプターおよび各種サイトカインからみたバランス. 神経免疫学 12:34、2004
10. 野村恭一、富岳 亮、滝沢功一、大貫 学、三井隆男、高砂子由佳子、木下俊介、高濱美里、井口貴子. Arundic acid (ONO-2506)の多発性硬化症実験動物(慢性進行性・再発寛解型 EAE)に対する予防効果の研究. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業) 分担研究報告書
11. 野村恭一、木下俊介、高砂子由佳子、高濱美里、三井隆男、大島裕紀、大貫 学、富岳 亮. 多発性硬化症の非活動期における末梢血リンパ球サブセットおよびケモカインレセプターと神経症候. 免疫性神経疾患に関する調査研究 総括・分担研究報告書 35-37、2004
12. Murakami S, Misumi M, Sakata H, Hirayama R, Kubojima Y, Nomura K and Ban S: Churg-Strauss syndrome manifesting as perforation of the small intestine, Surg Today 34:788-792 2004

13. 大熊 彩、三井隆男、王子 聡、高濱美里、大貫 学、野村恭一. 片側大脳のみに多巣性病変の出現と週退を繰り返し、多発性硬化症が疑われた1例. *Neuroimmunology* 13:143, 2005
14. 長島陽子、飯高 誠、野村恭一、土田哲也. 高プロラクチン血症および高サイロトロピン血症を有する患者に生じた全身に及ぶ網状皮斑、足指潰瘍および多発性単神経炎. *皮膚科の臨床* 45: 1713-1718、2004
15. 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
16. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Fukazawa T and Yamamura T. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*, 18: 537-550、2005
17. 野村恭一:免疫吸着療法は多発性硬化症の免疫異常を調節し再発を抑制する. 平成16年度厚生労働科学研究 研究報告書 分担研究.
18. 大熊 彩、三井隆男、王子 聡、高濱美里、大貫 学、野村恭一. 片側大脳のみに多巣性病変の出現と週退を繰り返し、多発性硬化症が疑われた1例.*Neuroimmunology* 13:143, 2005
19. 野村恭一:多発性硬化症に対する血液浄化療法. *医事新報* 2005、*日本医事新報*. 2005.11. (4255号):89
20. 高濱美里、野村恭一、:多発性硬化症に対する血液浄化療法 ; *日本医事新報*. 2005.11. (4255号):89
21. Sato J, Nakanishi F, Koike F, Onoue H, Aranami T, Yamamoto T, Kawai M, Kikuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Saaito T, Ohta M, Miyakw S, Kanda T, Fukuzawa T, Yamamura T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis. *J of Neuroimmunol.*2005.04. 174:108-118,2006
22. 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、富岳 亮、松村 治、野村恭一. 多発性硬化症に対する免疫吸着療法の治療メカニズム. *神経免疫学*. 2006.03. 14巻(1号):53,2006
23. 野村恭一、富岳 亮、滝沢功一、井口貴子、三井隆男、高濱美里、大貫 学、高 昌星. aroudic acid (ONO-2506)による再発性EAEの抑制. 平成17年度 厚労省班会議報告書. 2006.03
24. 野村恭一、三井隆男、高濱美里、高砂子由佳子、富岳 亮、井口貴子、大貫 学. 再発寛解型多発性硬化症に対する免疫吸着療法. 平成17年度 厚労省班会議報告書. 2006.03.
25. 王子 聡、島津智一、大原 瞳、大貫 学、野村恭一. 全外眼筋麻痺を呈した原発性 Sjogren 症候群の1例. *臨床神経学*. 2006.01. 46巻(1号):75
26. 吉田典史、高濱美里、大熊 彩、王子聡、三井隆男、大貫 学、野村恭一. 脳死様状態を呈した後、順調に回復した Guillain-Barre 症候群の1例. *末梢神経*. 2005.12. 16巻(2号):102-105

27. 大貫 学, 王子 聡, 高濱美里, 大熊 彩, 三井隆男, 野村恭一. 喫煙習慣・受動喫煙環境がラクナ梗塞・アテローム血栓性脳梗塞に及ぼす影響. 臨床神経学. 2005.12. 45 卷(12 号):1155
 28. 大貫 学, 高濱美里, 王子 聡, 吉田典史, 大熊 彩, 山里将穂, 島津智一, 三井隆男, 野村恭一: 脳ドックにおける頭部 MRI・MRA 画像所見の分析. 日本健康医学学会雑誌, 14: 66-67, 2005
 29. Nomura K, Mitsui T, Iguchi T, Tomioka R, Shimada K. Periodic immunoadsorption plasmapheresis modulates immunological abnormality and reduces relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis *Neurology* (2006 in press)
- II. 学会発表
1. 高砂子由佳子, 野村恭一, 木下俊介ら慢性期ラクナ梗塞患者の Ibudilast (ケタス) による血管内皮・リンパ球接着分子の変動. 第 45 回日本神経学会総会 (東京, 2004, 5)
 2. 三井隆男, 野村恭一, 大熊 彩, NK 細胞増多症に伴った多発根神経炎の 1 例. 第 15 回日本末梢神経学会 (浜松 2004, 8)
 3. 大島裕紀, 富岳 亮, 野村恭一ら. タクロリムス治療による重症筋無力症 MG の血清サイトカインの変動. 第 22 回日本神経治療学会 (札幌, 2004, 6)
 4. 三井隆男, 野村恭一, 大熊 彩ら. ステロイドパルス療法が著効した NK 細胞増多症に伴う多発根神経炎の 1 例. 第 22 回日本神経治療学会 (札幌, 2004, 6)
 5. Nomura K, Tomioka R, Kizawa H et al. Preventive and therapeutic effect of Arundic acid (ONO-2506) for EAN 第 7 回世界神経免疫学会 (ベニス, 2004, 9)
 6. Takizawa K, Tomioka R, Kinoshita S, Nomura K et al. Arundic acid (ONO-2506) prevents chronic progressive and relapsing remitting EAE 第 7 回世界神経免疫学会 (ベニス, 2004, 9)
 7. 野村恭一, 三井隆男, 大熊 彩, 高濱美里, 大貫 学, 高砂子由佳子, 木下俊介, 富岳亮, 島津邦男. 難治性 CIDP 5 例のタクロリムス使用経験: タクロリムス治療による血清サイトカインの変動. 平成 16 年度免疫性神経疾患に関する調査研究班報告 (東京, 2005, 2)
 8. 大島裕紀, 三井隆男, 野村恭一ら Balo 病の神経症候の抑制に免疫吸着療法が有効であった 1 例. 第 21 回日本神経治療学会 (福島, 2003, 6)
 9. 高砂子由佳子, 野村恭一, 三井隆男ら. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにタクロリムスが有効であった 3 例. 第 21 回日本神経治療学会 (福島, 2003, 6)
 10. 野村恭一, 富岳 亮, 木下俊介ら. 多発性硬化症の非活動期における Th1/Th2 バランス: ケモカインレセプターおよび各種サイトカインからみたバランス. 第 16 回日本神経免疫学会 (東京, 2004, 5)
 11. 野村恭一, 三井隆男, 大熊 彩, 高濱美里, 大貫 学, 木下俊介, 富岳 亮, 高砂子由佳子. 治療抵抗性 CIDP 5 例のタクロリムス使用経験: タクロリムス治療による血清サイトカインの変動. 平成 16 年度 免疫性神経疾患に関する調査研究班 班会議 (東京, 2005, 1)
 12. Iguchi T, Mitsui T, Takasago Y, Tomioka R, Nomura K: Periodical immunoadsorption plasmapheresis modulates immunological abnormality and reduces relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis

- ECTRIMS (スペイン 2006 9)
13. Takizawa K, Tomioka R, Kinoshita S, Shimadu K, Nomura K. Arundic acid (ONO-2506) prevents chronic progressive and relapsing remitting EAE. ECTRIMS (スペイン 2006 9)
14. 王子 聡、三井隆男、大熊 彩、高濱美里、大貫 学、野村恭一ほか。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。第 26 回日本アフェレンシス学会学術大会 (大津、2006、7)
15. Ohji S, Tomioka R, Mitui T, Yoshida, Iguchi T, Takahama M, Ohnuki M, Nomura k. Serum cytokines and the treatment of IAPP for multiple sclerosis. 第 8 回世界神経免疫学会 (名古屋、2006 10)
16. 野村恭一、富岳 亮、滝沢功一、井口貴子、三井隆男、木下俊介、高濱美里、大貫 学、高 昌星。Arundic acid (ONO-2506)による再発性 EAE の抑制 臨床経過ならびに病理組織学的検討。第 17 年度厚生労働省班会議 (東京 2006 1)
17. 王子 聡、三井隆男、大熊 彩、高濱美里、大貫 学、野村恭一ほか。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。第 17 年度厚生労働省班会議 (東京 2006 1)
18. 王子 聡、三井隆男、吉田典史、山里将瑞、高濱美里、島津智一、大貫 学、富岳 亮、松村 治、野村恭一。多発性硬化症に対する免疫吸着療法の治療メカニズム第 18 回日本神経免疫学会 (名古屋、2006 3)
19. 王子 聡、島津智一、吉田典史、三井隆男、野村恭一 延髄外側症候群の経過中に中枢性呼吸障害を呈した 63 歳男性例 第 179 回神経学会関東地方会 (東京、2006 11)

G. 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

研究要旨 16年はインターフェロンβ使用による多発性硬化症患者髄液組成、アミノ酸変化の検討、17年は日本における Late onset MS の特徴及びインターフェロンβの効果に関する研究、そして最後の18年度は日本における随意運動障害(movement disorder)を呈する多発性硬化症の特徴及びインターフェロンβの効果に関する研究を行った。日本の多発性硬化症のもつ特殊性が浮き彫りとなった。欧米とは異なった臨床、検査所見から正しい診断またオーダーメイド治療の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

日本における多発性硬化症 (MS) の特殊性に関して活動性のマーカーの開発、病型、年齢を越えた治療薬としてのインターフェロンβの妥当性に関しては十分な検討がなされているとは言い難い。今回3年にわたる研究で日本人のMSの臨床特徴、血液、髄液所見から active marker ないし予後推定因子の特定、高齢者、随意運動障害を呈したMS患者におけるインターフェロンβ使用可否を検討することをその目的とした。

B. 方法

多発性硬化症の診断に関して初年度は McDonald 分類を用いた。2年目、3年目に関しては50才以上の症例にも対応できる Poser's の診断基準を利用した。1986年から2006年の間に、総計203名の患者の中から髄液、血液アミノ酸組成、インターフェロンβ治療による反応を作業仮説として50才以上を高年齢症と定義し、随意

運動障害患者においても同様に既往歴、性別及び初発症状、病変の広がり、進行度、MRI、血液、髄液検査、治療に対する反応性について解析した。倫理面の配慮として不必要な検査は行わず retrospective に情報の収集を行った。説明と同意。個人情報管理も完全である。

C. 結果

寛解期と比較し conventional type のMSにおいては再発時であっても有意に細胞数、IgG index, MBP が上昇するわけではないことが判明した。OSMS は十分なデータがとれず結果は出なかった。興味深いことにインターフェロンβ使用群では未使用群に比べ上記パラメーターが低下することが判明した。アミノ酸成分に関しては glutamic acid がインターフェロンβ使用後再発例でも上昇しており再発予防効果が及ばない場合の神経細胞の障害変化を反映する可能性も考えられた。一方インターフェロンβによ

り再発時 MBP 値は低下する傾向にあった。

2 次性慢性進行型においては IgG index が寛解患者に比べ有意に上昇しており持続的な免疫異常の存在が疑われた。また高齢者 MS の検討では欧米と比較し初発症状としては視力障害及び感覚障害が多かった。加齢により免疫能力は低下すると言われているが髄液データの解析では若年群との有意差は認めなかった。高齢者は発症後再発までの期間が短いが総じて軽いことが多く、高血圧、高脂血症、白内障の合併症、女性における女性器疾患の合併は特記すべきことであった。

随意運動障害の解析では初発症状として不随意運動を呈したケースは認めなかった。また平均 EDSS は不随意運動を呈したグループで高値であり脊髄に Long cord lesion を持った症例が多かった。安静時振戦は認めなかったが姿勢時振戦に関し病巣との対応を MRI 上決定することはできなかった。パーキンソニズムの症例はインターフェロンβの使用により再発が少なくなり歩行障害の改善を認めた。

D. 考察

近年多発性硬化症において髄鞘のみならず神経細胞の障害も引き起こすことが報告され、炎症だけではなく神経変性の立場からの研究も進められてきている。Neuromyelitis optica (NMO) が近年 close up されており現在報告症例の NMO 抗体測定を行っている。インターフェロンβに対する効

果の違いが予想され、NMO 抗体測定を今後行い本研究における 3 年に及ぶ検討結果を再解析することで、より正確な日本人 MS の特徴が浮き彫りになることと思われる。高齢発症は近年の高齢化より 60 才以上と定義することが望ましいと思われた。合併症に注意しながら若年者と同様インターフェロン治療を行うことが重要であると考えた。

本来の目的である活動マーカーの樹立は 3 年のプロジェクトでは困難であったが長期に続く不随意運動や一部の液性因子、アミノ酸が今後 NMO 鑑別診断のためもしくは個々のインターフェロンβの効果を示す診断マーカーとして有用であると考えた。

E. 結論

臨床症状、MRI、血液・髄液組成から個々の患者の病態をあきらかとし正しい診断を行いその上でオーダーメイド治療を行うことが重要である。日本人 MS の特殊性をさらに明らかにする上でも今後 NMO の鑑別を十分に行うことが重要でありインターフェロンβ治療が安全に効果的に行われることが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

インターフェロン療法による多発性硬化症患者髄液の解析
第 2 報

横山和正、水野美邦
第46回日本神経学会総会
鹿児島 5月25-27日 2005

Late onset MS in Japan
Kazumasa Yokoyama
MS across continents: Advances in the
knowledge of MS in Asia
Sydney Australia 11/4-6 2005

Late onset MS in Japan
Kazumasa Yokoyama, Momo Kita,
Nobutaka Hattori
第8回世界神経免疫学会総会 10/15-
19 2006 名古屋

Movement disorder in multiple sclerosis
Kazumasa Yokoyama
MDS 10th International Congress
10/28-11/2 2006 京都

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

研究課題：難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究

分担課題：インターフェロンとNK細胞

分担研究者：小笠原康悦 国立国際医療センター研究所、難治性疾患研究部、臨床免疫研究室

研究要旨

多発性硬化症の治療にインターフェロンが使われているが、インターフェロンはサイトカインであり免疫系をはじめとして様々な細胞に影響を及ぼす。NK細胞は自然免疫系で働く細胞群でありインターフェロンにより活性化されることが知られているがその分子機構は不明のままである。我々は、インターフェロンによるNK細胞の活性化には、転写因子Interferon regulatory Factor(IRF)-9が必須であることを明らかにした。さらにインターフェロンは活性化レセプターNKG2Dの発現増強を誘導し、NK細胞の認識機構も増強させていることが判明した。

A. 研究目的

インターフェロンベータ(IFN- β)は多発性硬化症に対する治療薬として使われているが、IFN- β はサイトカインであり、免疫細胞をはじめとする種々の細胞に影響を及ぼす。生体防御の最前線にあたるNK細胞は以前からIFN- β により活性が増強することが知られている。NK細胞はウイルス感染細胞や腫瘍の排除、異系骨髄の排除などに関与することが知られているが、特にウイルス感染において産生されるIFNがNK細胞を活性化し、ウイルス感染防御に働いているものと考えられている^{1,2}。NK細胞の生体内における役割は、ウイルス感染細胞や腫瘍の排除、異系骨髄の排除が代表的であるが¹、最近、NK細胞およびNKレセプターが自己免疫疾患などの難治性疾患にも関与することが報告されている^{3,4}。また、NK細胞は活性化レセプターと抑制性レセプターからのシグナルのバランスのよって標的細胞を認識し傷害することが知られており、我々はNK活性化レセプターの1つNKG2Dが、NK細胞の主たる活性化レセプターであることを報告してきた^{5,6}。このようにNK細胞の機能に関して研究が進んできたもののIFN- β によるNK細胞の活性化のその分子メカ

ニズムに関しては不明な点が多い。したがって我々は、インターフェロンによるNK細胞の活性化の分子機構を明らかにすることを目的に、
① インターフェロンによるシグナルの活性化、
② インターフェロンによるNK細胞認識機構の増強、特にNK活性化レセプターNKG2Dの発現増強について研究を行った。

B. 方法

1) Interferon Regulatory Factor (IRF)欠損NK細胞の作製

インターフェロンのシグナルの下流ではIRFと呼ばれる1群の転写因子が機能している²。IRF-1はその転写因子群の1つであるが、IRF-1遺伝子欠損マウスは、IL-15の産生の異常によりNK細胞の分化が障害されているためNK細胞が存在せず、そのままではNK細胞におけるIRF-1の機能を追究することはできない⁷。我々は、IRF-1欠損マウス骨髄細胞を野生型マウスに移植することによってできる、骨髄移植キメラマウスを作製しIRF-1欠損NK細胞を樹立した。致死量である9Gyの放射線を照射した129Svマウスをレシピエントとして、IRF-1欠損マウスより単離した 1×10^7 個の骨髄細胞をレシ

ピエントマウス尾静脈より移入した。8週間後、キメラマウスより脾臓を摘出しNK細胞活性を測定した。

2) IFN- β によるNK細胞の活性化

NK細胞を活性化させるため、IFN- β (1000U/ml)またはIL-12 (10ng/ml)を培養液中に加え24時間後、細胞を回収して、NK細胞傷害活性を検討した。NK細胞傷害活性の検討には、標的細胞としてYAC-1細胞を用い、 $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ により標識し、Crリリース法により細胞傷害活性を測定した。

3) NKG2Dリガンド、RAE-1の遺伝子構造解析

RAE-1 alpha, beta, gamma, delta, epsilonそれぞれのtotal RNAをマウス組織より抽出した。RAE-1 mRNAの先頭を決定するために、これらRNAをもとに5'-RACE法をおこないRAE-1 mRNAの先頭を決定した。NCBI databaseを参考にmRNA情報を比較検討し、RAE-1の遺伝子構造解析をおこなった。

4) NKG2Dの発現

NKG2Dの発現を調べるため、NK細胞よりtotal RNAを抽出し、通法によりcDNAを合成した。このcDNAをもとに定量的PCR法 (Taqman PCR)によりNK細胞におけるNKG2DのmRNA量を測定し、これをHPRTの発現により標準化してインターフェロンによるNKG2Dの発現増強の有無を検討した。Taqman PCRにもちいたプライマー、プローブの配列は以下の通りである。プライマー: VIC-CTT GCC ATT TTC AAA GAG ACG TTT CAG CC-TAMRA (NKG2D), FAM-CAA ACT TTG CTT TCC CTG GTT AAG CAG TAC AGC-TAMRA (HPRT)。プローブ: NKG2D; sense CGA TTC ACC CTT AAC ACA TTG ATG, antisense GGG ACT T CC TTG TTG CAC AAT AC, HPRT; sense TGG AAA GAA TGT CTT GAT TGT TGA A, antisense AGC TTG CAA CCT TAA CCA TTT TG。

C. 結果

1) インターフェロンによるシグナルの活性化
IFN- β のシグナルの下流で働くと考えられてい

るInterferon Regulatory Factor (IRF)に着目し(図1)、IRF欠損マウスを用いて、NK細胞の細胞傷害活性を検討した。IRF-1遺伝子欠損NK細胞を得るために、IRF-1遺伝子欠損骨髄細胞を野生型マウス(WT)に骨髄移植しキメラマウスを作成した。これらキメラマウスや遺伝子欠損マウスより脾臓細胞を分離し、インターフェロンあるいは陽性対照としてNK細胞を活性化させるサイトカインであるIL-12を加え培養後、細胞障害活性を測定し評価した。

IRF-1遺伝子欠損マウス骨髄細胞は、WTマウスに移植しキメラマウスを作成するとNK細胞が分化した。このNK細胞はIRF-1遺伝子欠損造血幹細胞由来であった。このキメラマウスから脾臓細胞を分離し、*in vitro*でインターフェロン刺激した後細胞障害活性を検討したところ、IRF-1欠損NK細胞は細胞傷害活性が増強した。それに対し、IRF-9遺伝子欠損NK細胞では、インターフェロン刺激においても細胞傷害活性は増強しなかった。このことから、インターフェロンにおけるNK細胞活性増強はIRF-9を介したシグナルが重要であることが判明した(図2)。さらに興味深いことにIRF-1欠損NK細胞はIL-12刺激しても細胞傷害活性が増強しないことも判明し(図2)、IL-12シグナルの下流でIRF-1が機能していることも明らかとなった。

IFN and IL-12 signaling in NK cell activation

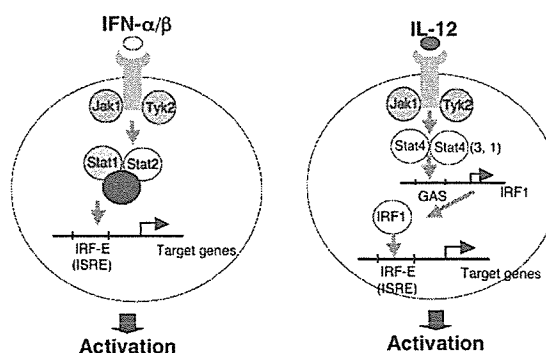


図1 インターフェロンとIL-12のシグナル伝達機構

Activation of NK cells by IFN- α/β or IL-12

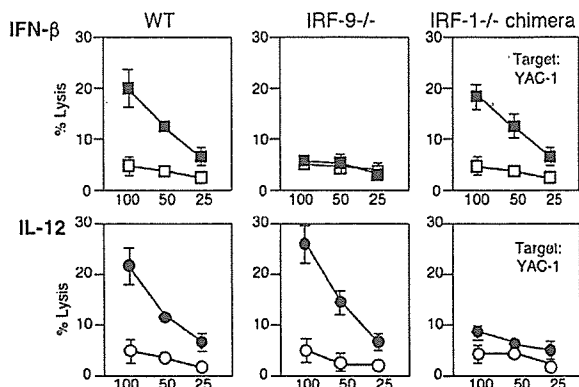


図2 インターフェロンとIL-12による細胞傷害活性の増強

WT, IRF-9^{-/-}, IRF-1^{-/-} NK細胞をインターフェロンあるいはIL-12により活性化させ、NK細胞活性を測定した。

Differential utilization of the IRF family transcription factors in the NK cell activation

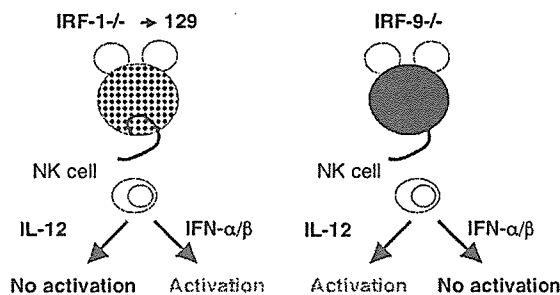


図3 IRF-1とIRF-9によるサイトカイン刺激による転写因子の使い分け

2) インターフェロンによるNK細胞認識機構の増強

インターフェロンによるNK細胞認識機構の増強を調べるため、NK細胞をin vitroでインターフェロンにより刺激後、NK活性化レセプターNKG2Dの発現を定量的PCR法により検討した。NKG2DはIFN- β 刺激により発現が増加することが判明し、インターフェロンにより、NK細胞の認識機構も増強することが明らかとなった。さらにNKG2DのリガンドであるRAE-1の発現制御機構は不明であり、これを追究するため、RAE-1 alpha, beta, gamma, delta, epsilonそれぞれのRNAを抽出し、5'-RACE法による実験

により、mRNAの先頭を決定し、databaseをもとに転写開始点を決定した。特にRAE-1 epsilonにはあらたなExonが存在することが判明した。

Increased NKG2D expression by IFN beta treatment

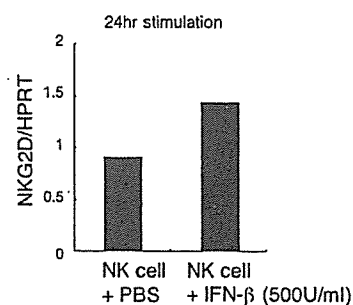


図4 インターフェロンによるNKG2Dの発現増強

D. 考察

本研究によりインターフェロンによるNK細胞の活性化機構が明らかとなった。IFN- β は、IRF-9を介してNK細胞を活性化させることが判明した。また、IRF-1はIFN- β のシグナルの下流で働いている可能性が高かったが、実際にはIRF-1よりIRF-9が重要な転写因子であることが明らかとなった。本実験により面白いことに、NK活性化のポジティブコントロールとして用いたIL-12による活性化にIRF-1が関与していることが明らかとなり、IL-12シグナルにおけるIRF-1の役割を発見することができた。

インターフェロンによるNK細胞の活性化は、NK細胞の認識機構の増強も一端を担っていることが明らかとなり、インターフェロンによりNK活性化レセプターNKG2Dの発現の増強が観察された。NKG2Dのリガンドについても我々は解析をすすめ、RAE-1 epsilonにあらたなExonがあることを突き止め、現在プロモーター解析を進めている。

E. 結論

我々は、インターフェロンによるNK細胞の活性化の分子機構について、シグナル伝達には、

転写因子IRF-9が必須であることを明らかにした。また、インターフェロンによるNK細胞の活性化は、NK細胞の認識機構の増強も一端を担っていること突き止め、NK活性化レセプターNKG2DがIFN- β により発現増強することを明らかにした。さらにNKG2Dリガンドの発現調節機構を探る目的で遺伝子構造解析をおこなっている。

参考文献

1. Trinchieri, G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 47, 187-376 (1989).
2. Taniguchi, T., Ogasawara, K., Takaoka, A. & Tanaka, N. IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol* 19, 623-55 (2001).
3. Ogasawara, K. et al. Impairment of NK cell function by NKG2D modulation in NOD mice. *Immunity* 18, 41-51 (2003).
4. Ogasawara, K. et al. NKG2D blockade prevents autoimmune diabetes in NOD mice. *Immunity* 20, 757-67 (2004).
5. Lanier, L.L. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 23, 225-74 (2005).
6. Ogasawara, K. & Lanier, L.L. NKG2D in NK and T cell-mediated immunity. *J Clin Immunol* 25, 534-40 (2005).
7. Ogasawara, K. et al. Requirement for IRF-1 in the microenvironment supporting development of natural killer cells. *Nature* 391, 700-3 (1998).

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogasawara, K. & Lanier, L.L. NKG2D in NK and T cell-mediated immunity. *J Clin Immunol* 25, 534-40 (2005).
2. Fujiwara, N. et al. A novel avian homologue of CD72, chB1r, down modulates BCR-mediated activation signals. *Int Immunol* 18, 775-83 (2006).

2. 学会発表

1. 小笠原康悦 (シンポジウムI)
NODマウスの糖尿病発症におけるNK活性化レセプターの役割
第21回日本糖尿病動物研究会 2007年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
4. 実用新案登録 なし
5. その他 なし

III. 班員名簿

難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究

平成18年度班員名簿

| 区分 | 氏名 | 所属等 | 職名 |
|-------|-------|------------------------------|-----|
| 主任研究者 | 山村 隆 | 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部 | 部長 |
| 分担研究者 | 佐藤 準一 | 明治薬科大学薬学部生命創薬科学科バイオインフォマティクス | 教授 |
| | 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 |
| | 小川 雅文 | 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 | 医長 |
| | 菊地 誠志 | 国立病院機構札幌南病院神経内科 | 医長 |
| | 横山 和正 | 順天堂大学医学部脳神経内科 | 講師 |
| | 野村 恭一 | 埼玉医科大学総合医療センター第四内科 | 教授 |
| | 太田 宏平 | 東京理科大学理学部教養 | 教授 |
| | 神田 隆 | 山口大学医学部脳神経病態学講座 | 教授 |
| | 楠 進 | 近畿大学医学部神経内科 | 教授 |
| | 堀 利行 | 京都大学大学院医学研究科 | 講師 |
| | 小笠原康悦 | 国立国際医療センター研究所難治性疾患研究部 | 室長 |
| 研究協力者 | 深澤 俊行 | 医療法人溪仁会 西円山病院 | 副院長 |
| | 大橋 高志 | 東京女子医科大学八千代医療センター神経内科 | 講師 |
| | 山脇 正永 | 東京医科歯科大学医学部臨床教育研修センター神経内科 | 助教授 |
| | 野原千洋子 | 都立荏原病院神経内科 | 医員 |

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--|--|----------------|--|----------------|----------------|------|----------|
| <u>Yamamura T</u> | Invariant NKT cells and immune regulation in multiple sclerosis. | Jingwu Zhang | In Immune Regulation and Immunotherapy in Autoimmune Disease | Springer | New York, USA | 2007 | 139-151 |
| <u>Yamamura T</u> , and <u>Aranami T</u> | NK cells express a biomarker of multiple sclerosis CD11c. | Takeshi Tabira | Current Topics in Neuroimmunology. | Medimond press | Italy | 2007 | in press |
| <u>Satoh J</u> | Protein Microarray Analysis for Rapid Identification of 14-3-3 Protein Binding Partners. | Predik PF. | Functional Protein Microarrays in Drug Discovery. | CRC Press | Boca Raton, FL | 2007 | 235-255 |

雑誌

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------------------------------|--------|-----------|--------|
| <u>Takahashi K</u> , <u>Aranami T</u> , <u>Endoh M</u> , <u>Miyake S</u> , and <u>Yamamura T</u> | The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. | Brain | 127 | 1917-27 | 2004 ★ |
| <u>Satoh J</u> , <u>Yamamura T</u> , <u>Arima K</u> | The 14-3-3 protein epsilon isoform expressed in reactive astrocytes in demyelinating lesions of multiple sclerosis binds to vimentin and glial fibrillary acidic protein in cultured human astrocytes. More sympathy for autoimmunity with neuropeptide Y? | American Journal of Pathology | 165(2) | 577-592 | 2004 ★ |
| <u>Bedoui S</u> , <u>Miyake S</u> and <u>Yamamura T</u> | Gene expression profile following stable expression of the cellular prion protein. | Trends Immunol. | 25(10) | 508-12 | 2004 ★ |
| <u>Satoh J</u> , <u>Yamamura T</u> | Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: decreased claudin-5 and relocated ZO-1. | Cellular and Molecular Neurobiology | 24(6) | 793-814 | 2004 |
| <u>Takashi Kanda</u> , <u>Yukiyo Numata</u> , <u>Hidehiro Mizusawa</u> | Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 75 | 765 - 769 | 2004 ★ |
| <u>Ogawa M</u> | Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. | cerebellum | 3(2) | 107-11 | 2004 |
| <u>Kaida K</u> , <u>Kusunoki S</u> , <u>Kanzaki M</u> , <u>Kamakura K</u> , <u>Motoyoshi K</u> , <u>Kanazawa I</u> . | Ganglioside complexes: as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. | Neurology | 62 | 821-824 | 2004 |
| <u>Kaida K</u> , <u>Morita D</u> , <u>Kanzaki M</u> , <u>Kamakura K</u> , <u>Motoyoshi K</u> , <u>Hirakawa M</u> , <u>Kusunoki S</u> . | Attack-related severity: a key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders | Ann Neurology | 56 | 567-571 | 2004 |
| <u>Fukazawa T</u> , <u>Kikuchi S</u> , <u>Nijino M</u> , <u>Yabe I</u> , <u>Miyagishi R</u> , <u>Fukaura H</u> , <u>Hamada T</u> , <u>Tashiro K</u> , <u>Sasaki H</u> . | Ibutilast, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, regulates Th1/Th2 balance and NKT cell subset in multiple sclerosis | J Neurol Sci. | 225 | 71-78 | 2004 |
| <u>Feng J</u> , <u>Misu T</u> , <u>Fujihara K</u> , <u>Sakoda S</u> , <u>Nakatsuji Y</u> , <u>Fukaura H</u> , <u>Kikuchi S</u> , <u>Tashiro K</u> , <u>Suzumura A</u> , <u>Ishii N</u> , <u>Sugamura K</u> , <u>Nakashima I</u> , <u>Itoyama Y</u> | | Mult Scler | 10 | 494-498 | 2004 |

| | | | | | | |
|---|---|--|----------------|-----------|------|---|
| Osoegawa M, Niino M, Ochi H, Kikuchi S, Murai H, Fukazawa T, Minohara M, Tashiro K, Kira J. | Platelet-activating factor acetylhydrolase gene polymorphism and its activity in Japanese patients with multiple sclerosis | J Neuroimmunol. | 150 | 150-156 | 2004 | |
| Satoh J, Nakanishi M, Yamamura T | Dysregulation of apoptosis-regulatory genes in multiple sclerosis. | Immunology 2004 | 1 | 501-504 | 2004 | |
| Maraganore DM, Lesnick TG, Elbaz A, Chartier-Harlin M-C, Gasser T, Kruger R, Hattori N, Mellick GD, Quattrone A, Satoh J, Toda T, Wang J, Ioannidis JPA, de Andrade M, Rocca WA, the UCHL1 Global Genetics Consortium | UCHL1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. | Annals of Neurology | 55(4) | 512-521 | 2004 | |
| Yakushiji Y, Satoh J, Yukitake M, Yamamuchi K, Nakamura I, Nishino I, Kuroda Y | Interferon beta-responsive inclusion body myositis in a hepatitis C virus carrier. | Neurology | 63(3) | 587-588 | 2004 | |
| Fumiaki Saito, Hiroyuki Tomimitsu, K Arai, S Nakai, Takashi Kanda, Teruo Shimizu, Hidehiro Mizusawa, Kichiro Matsumura | A Japanese patient with distal myopathy with rimmed vacuoles; missense mutation in the epimerase domain of the UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) gene accompanied by hyposialylation of skeletal muscle glycoproteins. | Neuromusc Disord | 14 | 158-161 | 2004 | |
| Takashi Kanda, Toshio Ariga, Hisako Kubodera, Hong Lian Jin, Kiyoshi Owada, Takeshi Kasama, Masanaga Yamawaki, Hidehiro Mizusawa | Glycosphingolipid composition of primary cultured human brain microvascular endothelial cells. | J Neurosci Res | 78 | 141-150 | 2004 | |
| 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 | ★ |
| 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 | ★ |
| 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 | Neurobiol. Dis. | 18(3) | 537-550 | 2005 | ★ |
| Yuko Shimizu, Kohsei 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 | Journal of Neurological Sciences | 238 (supple 1) | S246 | 2005 | |
| 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 | |
| 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 an inflammatory Thelper type 2 cell response through OX40 ligand. | J. Exp. Med. | 202 | 1213-1223 | 2005 | |
| Hirakawa M, Morita D, Tsuji S, Kusunoki S. | Effects of phospholipids on antiganglioside antibody reactivity in GBS. | J Neuroimmunol. | 159 | 129-132 | 2005 | |

| | | | | | | |
|--|---|---------------------------------|----------|-----------|------|---|
| Uchibori A, Sakuta M, Kusunoki S, Chiba A. | Autoantibodies in post-infectious acute cerebellar ataxia. | Neurology | 65 | 1114-1116 | 2005 | |
| Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, Niino M, Yabe I, Hamada T, Sasaki H | CTLA-4 gene polymorphism is not associated with conventional multiple sclerosis in Japanese | J Neuroimmunol. | 159 | 225-229 | 2005 | |
| Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, Miyazaki Y, Fukaura H, Yabe I, Hamada T, Tashiro K, Sasaki H | CSF pleocytosis and expansion of spinal lesions in Japanese multiple sclerosis with special reference to the new diagnostic criteria | J Neurol. | 252 | 824-829 | 2005 | |
| Oseogawa M, Miyagishi R, Ochi H, Nakamura I, Niino M, Kikuchi S, Murai H, Fukazawa T, Minohara M, Tashiro K, Kira J | Platelet-activating factor receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. | J Neuroimmunol. | 161 | 195-198 | 2005 | |
| Oseogawa M, Niino M, Tanaka M, Kikuchi S, Murai H, Fukazawa T, Minohara M, Miyagishi R, Taniwaki T, Tashiro K, Kira J | Comparison of the clinical courses of the opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis in Japan | Intern Med | 44 | 934-938 | 2005 | |
| Kikuchi S, Miyagishi R, Fukazawa T, Yabe I, Miyazaki Y, Sasaki H | TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis | J Neuroimmunol | 167 | 170-174 | 2005 | |
| Satoko Hori, Sumio Ohtsuka, Masashi Ichiwatari, Takanori Yokota, Takashi Kanda, Tetsuya Terasaki | Selective gene silencing of rat ATP-binding cassette G2 transporter in an in vitro blood-brain barrier model by short interfering RNA. | J Neurochem | 93 | 63-71 | 2005 | |
| Kazuyuki Ishida, Yoshiaki Wada, Taiji Tsunemi, Takashi Kanda, Hidehiro Mizusawa | Marked hypertrophy of the cauda equina in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting lumbar stenosis. | J Neurology | 252 | 239-240 | 2005 | |
| Ogasawara K, Lanier L L | NGK2D in NK and T cell-mediated immunity | J. Clin. Immunol. | 25 | 534-540 | 2005 | |
| Satoh J, Nanri Y, Yamamura T | Rapid identification of 14-3-3-binding proteins by protein microarray analysis. | Journal of Neuroscience Methods | 152(1-2) | 278-288 | 2006 | |
| 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. | 174(1-2) | 108-118 | 2006 | ★ |
| Satoh J, Nanri Y, Tabunoki H, Yamamura T | Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early IFN- β -responsive genes in peripheral blood lymphocytes: an implication for IFN- β -related adverse effects in multiple sclerosis. | BMC Neurology | 6 | 18-34 | 2006 | ★ |
| Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, Oka N, Kusunoki S, Yamamura T. | Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway. | Brain | 129(Pt8) | 1984-1992 | 2006 | ★ |
| Croxford J.L., S.Miyake, Y-Y,Huang, M.Shimamura, and T.Yamamura | "Invariant V α 191 T cells regulate autoimmune inflammation. | Nat. Immunol. | 7 | 987-94 | 2006 | ★ |
| Aranami T, S.Miyake, and T.Yamamura | Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis | Journal of Immunology | 177 | 5659-5667 | 2006 | ★ |

| | | | | | | |
|---|---|---------------------------------|----------|-----------|------|---|
| Taro Hino, Takanori Yokota, Shingo Ito, Kazutaka Nishina, Youn-Soo Kang, Shinobu Mori, Satoko Hori, Takashi Kanda, Tetsuya Terasaki, Hidehiro Mizusawa | In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells. | Biochem Biophys Res Commun | 340 | 263-267 | 2006 | ★ |
| Kitawaki, T., N. Kadowaki, N. Sugimoto, N. Kambe, T. Hori, Y. Miyachi, T. Nakahata, and T. Uchiyama. | IgE-activated mast cells in combination with pro-inflammatory factors induce Th2-promoting dendritic cells. | Int. Immunol. | 18 | 1789-1799 | 2006 | ★ |
| Tomoko Fujita, Naotomo Kambe, and Takashi Uchiyama and Toshiyuki Hori. | Type I interferons attenuate T cell activating functions of human mast cells by decreasing TNF- α production and OX40 ligand expression while increasing IL-10 production. | J. Clin. Immunol. | 26 | 512-518 | 2006 | ★ |
| Kaida K, Kanzaki M, Morita D, Kamakura K, Motoyoshi K, Hirakawa M, Kusunoki S. | Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. | J. Neurol Neurosurg Psychiatry | 77 | 1043-1046 | 2006 | |
| Ogasawara K, Lanier L L | NKG2D in NK and T cell-mediated immunity | J. Clin. Immunol. | 25 | 534-540 | 2005 | |
| Fujiwara N, Hidano S, Mamada H, Ogasawara K, Kitamura D, Cooper MD, Hozumi N, Chen CL, Goitsuka R | A novel avian homologue of CD72, chB1r, down modulates BCR-mediated activation signals | Int. Immunol. | 18 | 775-783 | 2006 | |
| Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, Miyazaki Y, Yabe I, Hamada T, Sasaki H | HLA-DPB1*0501 is not uniquely associated with opticospinal multiple sclerosis in Japanese patients. Important role of DPB1*0301 | Mult Scler | 12 | 19-23 | 2006 | |
| Yamagishi S, Kikuchi S, Nakamura K, Matsui T, Takeuchi M, Inoue H | Pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks angiotensin II-induced T cell proliferation by suppressing autocrine production of interleukin-2 | Medicinal Chemistry | 2(3) | 265-269 | 2006 | |
| Burwick R M, Ramsay P P, Haines J L, Hauser S L, Oksenberg J R, Pericak-Vance M A, Schmidt M, Compston A, Sawcer S, Cittadella R, Savettieri G, Quattrone A, Polman C H, Uitdehaag B M J, Zwermer J N P, Hawkins C P, Ollier W E R, Weatherby S, Enzinger C, Fazekas F, Schmidt H, Schmidt R, Hillert J, Masterman T, Hogg P, Niino M, Kikuchi S, Maciel P, Santos M, dite Rio M, Kwiecinski H, Zakrzewska-Pniewska B, Evangelou N, Palace J, Barcellos L F | APOE epsilon variation in multiple sclerosis and disease severity: some answers | Neurology | 66(9) | 1378-1383 | 2006 | |
| Yamagishi S, Kikuchi S, Nakamura K, Matsui T, Makino T, Norisugi O, Shimizu T, Inoue H, Imaizumi T | Pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks angiotensin II-induced T cell adhesion to endothelial cells by suppressing intercellular adhesion molecule-1 | Horm Metab Res | 38(8) | 546-548 | 2006 | |
| Satoh J, Nanri Y, Yamamura T | Rapid identification of 14-3-3-binding proteins by protein microarray analysis. | Journal of Neuroscience Methods | 152(1-2) | 278-288 | 2006 | |
| Satoh J, Tabunoki H, Nanri Y, Arima K, Yamamura T | Human astrocytes express 14-3-3 sigma in response to oxidative and DNA-damaging stresses. | Neuroscience Research | 56(1) | 61-72 | 2006 | |