

200833022B

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

MR1拘束性T細胞（MAIT細胞）を介した  
多発性硬化症の予防と治療に関する研究

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

研究代表者 山 村 隆

平成21年（2009年）3月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

MR1拘束性T細胞（MAIT細胞）を介した  
多発性硬化症の予防と治療に関する研究

平成18年度～平成20年度 総合研究報告書

研究代表者 山 村 隆

平成21年（2009年）3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

- MR1 拘束性T細胞(MAIT 細胞)を介した多発性硬化症の予防と治療に関する研究

国立精神・神経センター神経研究所 山村 隆 . . . . . 1

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 11

## III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 15

# I. 総合研究報告



## MR1 拘束性 T 細胞 (MAIT 細胞) を介した多発性硬化症の予防と治療に関する研究

研究代表者 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

### 研究要旨

過去 30 年間に日本国内における多発性硬化症 (MS) 患者数は 10 倍以上に増加した。その背景には後天的要因の関与が推測されるが、非遺伝的因子に関する基礎的な研究は進んでいない。本研究では、腸内細菌依存性 T 細胞である MR1 拘束性 T 細胞が自己免疫性脳脊髄炎発症を制御する重要な細胞であることを示し (Nature Immunol 2006 年発表)、さらに腸内環境の変化が MS の発症に及ぼす影響を総合的に検討した。その結果、腸内環境を抗生物質によって偏倚させることによって、腸管リンパ組織に存在する Th17 細胞が著明に抑制され、あわせて MS の動物モデル EAE の発症が有意に抑制されること、この抑制には腸管粘膜に存在する CD1d 拘束性 NKT 細胞が関与することが明らかになった (Am J Pathol 2008 年発表)。一連の研究結果は、腸内環境依存性の複数の免疫制御系 (MAIT 細胞介在性制御系、NKT 細胞介在性制御系) の存在を示唆し、それぞれのさらなる機能解明が重要なことを意味する。MS の病態機序における Th17 細胞の役割が注目される中で、腸内細菌、免疫制御細胞、Th17 細胞の相互関係に関する重要な知見が得られた意義は大きい。将来、MS の発症予防や腸管免疫を介した Th17 細胞標的治療法の開発に発展することが期待される。

### 研究分担者

三宅幸子 国立精神・神経センター 室長

大木伸司 国立精神・神経センター 室長

島村道夫 (株) 三菱化学生命科学研究所  
ユニットリーダー

松本 満 徳島大学疾患酵素学研究センター  
教授

荒浪利昌 国立精神・神経センター 室長

### A. 研究目的

近年我が国では MS の患者数増加が著しいが、その原因は後天的な要因に求められなければならない。我々は腸内細菌叢と免疫系の関係に着目し、日本人の生活習慣が近年欧米化したことによる腸内細菌の変化が、MS の増加に関与する可能性を考えて研究を進めた。その生存に腸内細菌が必須であることが知られている免疫制御細胞

MAIT細胞 (mucosal associated invariant T cells) に着目し、その自己免疫疾患における役割を解析することを第一の目標とした。さらに、抗生物質投与による腸内細菌の偏倚が、多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳炎 (EAE) の臨床および病理像を軽減することを見いだしたので、その抑制機構における MAIT 細胞および CD1d 拘束性の NKT 細胞の関与を検証した。

## B. 研究方法

MR1拘束性T細胞 (MAIT) の免疫制御能に関する研究：腸内細菌依存性で腸管粘膜に集積する免疫制御細胞であるMR1拘束性T細胞 (MAIT細胞) を過剰発現するマウス (Va19i Tg)、または欠損するマウス (MR1 KO) にMSの動物モデルであるEAEを誘導し、その臨床経過や抗原特異的T細胞の反応性を検討した。

抗生物質による自己免疫疾患修飾に関する研究：

腸管から吸収されない抗生物質 (kanamycin, colistin, vancomycin; KCV) 添加した飲用水を与えたマウスにおいて、腸内細菌 (gut flora) の変化をDNAマイクロアレイで検討するとともに、EAEを誘導して臨床経過や免疫応答の変化を解析した。EAEはMOG 35-55ペプチドを用いて、B6背景の野生型マウス、MR1ノックアウト (KO) マウス、b2-microglobulin KO、CD1d KOおよび

Ja281 KOに誘導した。抗生物質は、EAE誘導の1週間前より飲用水に添加した。所属リンパ節、腸間膜リンパ節、および腸管粘膜固有相よりリンパ球を分離し、フローサイトメーターおよびRT-PCRを用いてTh17細胞関連遺伝子の発現を解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験は国立精神・神経センターの動物実験指針に基づき、同倫理審査委員会の承認を受けた上で行った。

## C. 研究結果

MR1拘束性T細胞 (MAIT) の免疫制御能に関する研究：

MAIT細胞を過剰発現するVa19-Ja33 TCRのtransgenicマウス (Va19 TCR Tg)において、EAEの発症は有意に軽減し、それにあわせて所属リンパ節細胞のTh1およびTh17サイトカインの抗原特異的産生が抑制されていた。一方、MAIT細胞を欠損するMR1 KOマウスでは、EAEの発症が有意に亢進し、リンパ球のTh1およびTh17サイトカインの産生が増強していた。MAIT細胞による免疫抑制の機序を解明するために試験管内実験を行った結果、MAIT細胞とB細胞がICOS-ICOSLを介して相互作用し、その結果産生されるIL-10が、EAEの抑制に関わる可能性が示唆された。以上の結果は、MAIT細胞がEAEの発症を抑制するリンパ球であることを意味する (Croxford et al. Nature Immunology 2006)。

抗生物質による自己免疫疾患修飾に関する研究：

KCV連続投与によって野生型マウスにおけるEAEの臨床症状は有意に抑制され、それに伴い腸間膜リンパ節細胞のIL-17産生が選択的に抑制されることを見いだした。あわせてEAEの病理所見の軽減化、中枢神経浸潤T細胞数の減少も観察された。しかし、MHCクラスI拘束性T細胞を欠損するb2-microglobulin KOにおいては、KCV投与に寄るEAEの抑制効果が得られず、MHCクラスI分子に拘束されるリンパ球が関与することが示唆された。次に、MAIT細胞を欠損するMR1 KOマウスとNKT細胞を欠損するCD1d KOおよびJa281 KOで同様の実験を行った。その結果、MAIT細胞欠損マウスでは抗生物質投与の影響が見られるのに対し、NKT細胞欠損マウスでは見られないことがわかった。それに平行して、腸間膜リンパ球を採取して、そのIL-17産生能を評価した。抗CD3抗体/抗CD28抗体刺激後の培養上清のサイトカインレベルを評価したところ、EAE実験の結果と同様にNKT細胞欠損マウスにおいて抗生物質投与の影響が著明に減弱していることがわかった。さらに腸管粘膜固有相のリンパ球を分離し、Th17細胞関連分子であるROR $\gamma$ t、IL-21、IL-23、IL-6などの発現をRT-PCRで評価したところ、NKT細胞欠損マウス、および抗生物質投与野生型マウスの両者で、同等にROR $\gamma$ tの発現が低下しており、抗生物質投与がNKT細胞を介して粘膜固有相のTh17細胞に影響を与えるこ

とが支持された。

#### D. 考察

MAIT細胞とNKT細胞は、それぞれnon-classicalなMHCクラスI分子に拘束され、TCRアルファ鎖にinvariant鎖を有し、糖脂質を認識するユニークなリンパ球で、自然免疫と獲得免疫の橋渡しをする重要な細胞と考えられる。MAIT細胞については、腸管粘膜固有相に集積し、腸内細菌叢に依存性であることから、腸管炎症の制御細胞であることが推察されて来た。しかし、我々の成果は、MAIT細胞が中枢神経系の自己免疫疾患に対して、制御細胞として働くことを意味し、自己免疫疾患や多発性硬化症の研究に新たな視点を与えるものである。

続いて行った抗生物質投与実験では、腸内細菌叢を人為的に偏倚させることによって、多発性硬化症の動物モデルが軽症化することを証明した。そのメカニズムとして、MAIT細胞の機能亢進などの可能性を考えていたが、MR1欠損マウスで抗生物質投与の影響が持続することから、その可能性は否定された。しかし、NKT細胞を欠損するマウスで抗生物質投与の影響が消失することが明確になり、腸管NKT細胞の役割が新たに浮かび上がってきた。

NKT細胞はIL-4やIFN- $\gamma$ などの制御性サイトカインを大量に産生し、自己免疫疾患の制御細胞として重要な役割を果たす。特定のNKT細胞リガンドの経口投与によってEAE



が抑制されることを考えると、抗生物質投与によって腸内細菌が疾患抑制的な糖脂質リガンドを新たに産生するようになってEAE抑制効果が解除された可能性、あるいは疾患促進的な糖脂質リガンドを産生する腸内細菌が減弱しEAE抑制が解除された可能性などが考えられる。ごく最近、腸管Th17細胞の発生、あるいはTh17細胞を介する自己免疫疾患の発症において、腸内細菌叢が決定的な役割を果たすことが、複数の研究グループから報告されている。ほぼ同時期に世界の各地で同様の報告が出たことは、きわめて重要な意味がある。その中で、NKT細胞の関与を明らかにしたのは、我々の報告が初めてであり (Yokote et al. *Am J Pathol* 2008)、今後のさらなる研究の展開が期待できる。

## E. 結論

腸内細菌叢の影響を受けるMAIT細胞やNKT細胞が、Th17細胞の介在する自己免疫疾患において重要な役割を果たすことが明らかになった。腸内成分は、これらの免疫制御細胞を介して自己免疫病態を制御しており、その機能破綻が疾病の発症につながる可能性が考えられる。近年の自己免疫・アレルギー疾患の増加傾向を考える際に、重要な示唆を与える結果であり、治療薬開発の観点からも重要な意義がある。

## F. 研究発表

### I 論文発表

平成18年度

- 1) Pyz E, Naidenko O, Miyake S, Yamamura T, Berberich I, Cardell S, Kronenberg M, Herrmann T. The complementarity determining region 2 of BV8S2 (V beta 8.2) contributes to antigen recognition by rat invariant NKT cell TCR. *J. Immunol.* 176(12): 7447-55, 2006
- 2) Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, Oka N, Kusunoki S and Yamamura T. Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway. *Brain* 129: 1984-92, 2006
- 3) Croxford JL, Miyake S, Huang Y-Y, Shimamura M and Yamamura T. Invariant Va19Ja33 T cells inhibit autoimmune inflammation. *Nat. Immunol.* 7(9):987-94, 2006
- 4) Aranami T, Miyake S and Yamamura T. Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis. *J. Immunol.* 177(8): 5659-67, 2006
- 5) Shimamura M, N. Okamoto, Y-Y. Huang, J. Yasuoka, K. Morita, A. Nishiyama, Y. Amano, and T. Mishina: Induction of promotive rather than suppressive immune responses from a novel NKT cell repertoire V $\alpha$ 19 NKT cell with  $\alpha$ -mannosyl ceramide analogues consisting of the



immunosuppressant ISP-I as the sphingosine unit. *Eur. J. Med. Chem.*, 41:569-576, 2006

6) Kinoshita, D., Hirota, F., Kaisho, T., Kasai, M., Izumi, K., Bando, Y., Mouri, Y., Matsushima, A., Niki, S., Han, H., Oshikawa, K., Kuroda, N., Maegawa, M., Irahara, M., Takeda, K., Akira, S., and Matsumoto, M. Essential role of I $\kappa$ B kinase  $\alpha$  in thymic organogenesis required for the establishment of self-tolerance. *J. Immunol.* 176: 3995-4002, 2006.

7) Niki, S., Oshikawa, K., Mouri, Y., Hirota, F., Matsushima, A., Yano, M., Han, H., Bando, Y., Izumi, K., Matsumoto, M., Nakayama, K.I., Kuroda, N., and Matsumoto, M. Alteration of intra-pancreatic target-organ specificity by abrogation of Aire in NOD mice. *J. Clin. Invest.* 116: 1292-1301, 2006.

8) Yamamura, T.: Interleukin 17-producing T-helper cells and autoimmune diseases: Time for a paradigm shift? *Current Rheumatology Reports* 9 : 93-95, 2007

9) Miyake, S. and T. Yamamura: NKT cells and autoimmune diseases: Unraveling the complexity. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 314:251-267, 2007

10) Miyake, S. and T. Yamamura: Therapeutic potential of CD1d-restricted invariant natural killer T cell-based treatment for autoimmune diseases.

*Int Rev Immunol* 26(1&2):73-94, 2007

11) 山村 隆: 第二の NKT 細胞. 炎症と免疫. 15: 289-291, 2007

12) 山村 隆, 三宅 幸子: NKT 細胞の糖脂質認識と免疫制御. 実験医学, 25 (7) 72-77, 2007

13) 荒浪 利昌, 山村 隆: NK 細胞サブセットと難治性自己免疫疾患. 実験医学, 25(9):1315-1320, 2007

14) Yamamura, T.: Invariant NKT cells and immune regulation in multiple sclerosis. In *Immune Regulation and Immunotherapy in Autoimmune Disease*. (Editor Jingwu Zhang). Springer, pp139-151, 2007

15) Miyake, S. and T. Yamamura: Chapter 11 - CD1-restricted T Cells in Autoimmunity. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer, 2007

16) 山村 隆: chapter 8. 神経免疫学序論 - 自己免疫疾患とアレルギー. 神経科学の最前線. Pp113-118, 培風館, 東京, 2006

17) Yamamura, T. and Aranami, T.: NK cells express a biomarker of multiple sclerosis CD11c. *Current Topics in Neuroimmunology*, Medimond Press, Italy, 2007

平成 19 年度

1) Kaieda, S., S. Oki, C. Tomi, T. Yamamura and S. Miyake: Activation of invariant natural killer T cells by synthetic glycolipid ligands suppresses autoantibody-induced arthritis. *Arthr. Rheumat.* 56:1836-1845, 2007

2) Sato, W., T. Aranami, and T. Yamamura: Cutting Edge. Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype. *J. Immunol.* 178:7525-7529, 2007

3) Sakuishi, K., S. Oki, M. Araki, S.A. Porcelli, S. Miyake, and T. Yamamura: Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation. *J. Immunol.* 179 : 3452-3462, 2007

4) Ambosino, E., M. Terabe, R.C. Halder, J. Peng, S. Takaku, S. Miyake, T. Yamamura, V. Kumar, and J.A. Berzofsky: Cross-regulation between type I and type II NKT cells in regulating tumor immunity: A new immunoregulatory axis. *J. Immunol.* 179:5126-5136, 2007

5) Shimamura, M., Y-Y. Huang, N. Okamoto, N. Suzuki, J. Yasuoka, K. Morita, A. Nishiyama, Y. Amano, T. Mishina: Modulation of Va19 NKT cell immune responses by  $\alpha$ -mannosyl ceramide derivatives consisting of a series of modified sphingosine. *Eur. J. Immunol.* 37: 1836-1844, 2007

6) Shimamura, M., Y-Y. Huang, N. Okamoto, Y. Watanabe, R. Murakami, T. Kinoshita, Y.

Hirabayashi, C. Murakata, Y. Ito, and T. Ogawa: Glycolipids with non-reducing end  $\alpha$ -mannosyl residues that have potentials to activate invariant Va19 NKT cells. *FEBS J.* 274: 2921-2932, 2007

7) Hamazaki, Y., H. Fujita, T. Kobayashi, Y. Choi, H.S. Scott, M. Matsumoto, and N. Minato: Medullary thymic epithelial cells expressing Aire represent a unique lineage derived from cells expressing claudin. *Nature Immunol.* 8: 304-311, 2007

平成 20 年度

1) Doi, Y., S. Oki, T. Ozawa, H. Hohjoh, S. Miyake, and T. Yamamura: Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 8381-8386, 2008

2) Satoh, J-i., T. Misawa, H. Tabunoki, and T. Yamamura: Molecular network analysis of T-cell transcriptome suggests aberrant regulation of gene expression by NF- $\kappa$ B as a biomarker for relapse of multiple sclerosis. *Dis Markers* 25: 27-35, 2008

3) Shimamura, M., Y-Y. Huang, R. Migishima, M. Yokoyama, T. Saitoh, and T. Yamamura: Localization of NK1.1<sup>+</sup> invariant Va19 TCR<sup>+</sup> cells in the liver with potential to promptly respond to TCR stimulation. *Immunol. Lett.* 121: 38-44, 2008

4) Yokote, H., S. Miyake, J.L. Croxford, S. Oki, H. Mizusawa, and T. Yamamura: NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am. J. Pathol.* 173: 1714-1723, 2008

5) Aranami T. and T. Yamamura: Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS). *Allergol. Int.* 57 115-120, 2008

6) Okamoto, T., M. Ogawa, Y. Lin, M. Murata, S. Miyake, and T. Yamamura: Treatment of Neuromyelitis Optica: Current Debate. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 1: 43-52, 2008

7) Araki, M., S. Miyake, and T. Yamamura: Synthetic glycolipid ligands for human iNKT cells as potential therapeutic agents for immunotherapy. *Curr. Medicinal. Chem.* 15: 2337-2345, 2008

## II 学会発表

平成 18 年度

国際学会 15 件

そのうち主なもの

1) Sakuishi K, Aranami T., Miyake S., Yamamura T. IL-2 costimulates IL-5 production by CD1d-reactive human CD4+ NKT cells: a novel pathway controlling NKT cell-mediated Th2 response. . Annual meeting of the American association of immunologists, Boston, May 14, 2006

2) Kaieda S., Oki S., Yamamura T., Miyake S. New

synthetic glycolipid ligands for NKT-cells suppresses antibody-induced arthritis. 6<sup>th</sup> Annual Conference of FOCIS, San Francisco, June 2, 2006

3) Yamamura T., J.L. Croxford and S. Miyake: Invariant Va19i T cells regulate autoimmune inflammation. Immuno-regulatory role. The 4th International Workshop on CD1 and NKT Cells, Spineto Abbey, Tuscany, October 8, 2006

4) Croxford JL, Miyake S., Shimamura M., Yamamura T. Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulated inflammation in a model of multiple sclerosis. The 8<sup>th</sup> International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 85 S1,p85, 2006)

5) Sakuishi K, Miyake S., Yamamura T. Control of IL-5 production in CD1d-reactive human CD4+ NKT cell clones from MS patients following exogenous IL-2 co-stimulation. The 8<sup>th</sup> International Conference of Neuroimmunology, Nagoya, Oct. 16-19, 2006 (J. Neuroimmunology. 147 S1,p102, 2006)

6) Kaieda S., Oki S., Yamamura T., Miyake S. Activation of natural killer T cells with synthetic glycolipid suppresses antibody-induced arthritis. American College of Rheumatology 70<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, Washington, DC, November 13, 2006 (Arthritis Rheum. 54:S358, 2006)



平成 19 年度

1) Terabe M, Ambrosino E, Takaku S, Peng J, Miyake S, Halder R, Yamamura T, Kumar V, Berzofsky JA: Type II NKT cells suppress tumor immunosurveillance enhanced by type I NKT cells. 94th Annual Meeting of The American Association of Immunologists, Inc. Miami Beach, Florida, USA, 5.19, 2007

2) Aranami T, Miyake S, and Yamamura T: CD11c on NK cells mirrors the temporal disease activity of multiple sclerosis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6.10, 2007

3) Doi Y, Oki S, Miyake S, and Yamamura T: Functional involvement of NR4A2 in the pathogenesis of multiple sclerosis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6.10, 2007

4) Oki S, Fujita M, Ootsuka T, Tomi C, Mizuno M, Kaieda S, Yamamura T, and Miyake S: Functional analysis of carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. FOCiS 2007, San Diego, USA, 6.10, 2007

5) Lin, Y., S. Miyake, and T. Yamamura: Obstructing regulatory T cells as a strategy used by dangerous self-peptide. Mini-symposium-35. Regulatory T cells I. 13<sup>th</sup> International Congress of Immunology. 8.23, 2007

6) Yago, T., R. Tajima, S. Kaieda, S. Oki, T.

Yamamura, and S. Miyake: MR1-Restricted V $\alpha$  19i T Cells Ameliorate Murine Models of Arthritis. 2007 ACR (American College of Rheumatology), Annual Scientific Meeting, Boston, 11.9, 2007

7) Terabe, M., E. Ambrosino, R. Halder, J. Peng, S. Takaku, S. Miyake, T. Yamamura, F. Kumar, and J.A. Berzovsky: A new immunoregulatory axis defined by type I and type II NKT cells to regulate tumor immunity. Keystone Symposium. Keystone, Colorado, 2.24, 2008

8) Shimamura M., Y<sup>^</sup>Y. Huang, N. Okamoto, and T. Mishina: Glycolipids with non-reducing end a-mannosyl residues that have potentials to activate invariant Va19 NKT cells. 14<sup>th</sup>. European Carbohydrate Symposium, Luebeck, Germany, Sept.4, 2007

平成 20 年度

1) Yokote H, Miyake S, Croxford J, Mizusawa H, Yamamura T: Alteration of gut flora ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in association with contraction of inflammatory Th17 cells. FOCiS 2008, Boston, June 6, 2008

2) Aranami T, Sato W, Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null TIM-3- Th1 cells specifically respond to alpha B-crystalline. FOCiS 2008, Boston, June 7, 2008

3) Satoh J-i, Misawa T, Obayashi S, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, and Konno H: Gene

expressio profile of neuromyelitis optica brain lesions. 9th International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, 10.26, 2008

4) Aranami T, Sato W, and Yamamura T: Abnormally differentiated CD28 null TH1 cells specifically respond to aB-crystalline in multiple sclerosis. 9th International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, 10.26, 2008

5) Klemann C, Oki S, Klemann AK, Ozawa T, Doi Y, Shudo K, and Yamamura T: Synthetic retinoid AM80 ameliorates EAE by attenuating TH17-mediated inflammation. 9th International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, 10.29, 2008

6) Lin Y, Miyake S, and Yamamura T: The dominancy of encephalitogenic peptide correlates to its ability to induce potent regulatory T cells. 9th International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, 10.29, 2008

7) Yamamura T: Orphan nuclear receptor NR4A2 and inflammatory cascade of MS/EAE. Plenary Session. Effector Mechanisms, IXth International Congress of Neuroimmunology, Fort Worth, Texas, USA, October 29, 2008

国内学会

平成 18 年度 11 件

そのうち主なもの

1) 山村 隆, J.L. Croxford, 三宅 幸子: Invariant NKT 細胞と MAIT 細胞、臨床免疫学会第 34 回総会、東京、10.1, 2006

2) 山村 隆: MRI 拘束性 T 細胞と自己免疫. 千里ライフサイエンスセミナー免疫・感染症シリーズ第 1 回「自己免疫疾患とその制御」、大阪、2.27, 2007

3) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T: Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulate inflammation in a model of multiple sclerosis. 第 18 回日本神経免疫学会学術集会、名古屋、3 月 2 日、2006

4) 大塚敬男、三宅幸子、林幼偉、山村隆: 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における Neuropeptide Y (NPY) の役割 第 47 回日本神経学会、東京、5 月 13 日、2006

5) 作石かおり、三宅幸子、山村隆: IL-2 を介した CD4 陽性 NKT 細胞クローンにおける Th2 サイトカインの選択的産生 第 36 回日本免疫学会、大阪、12 月 11-13 日、2006

6) Lin Y, Croxford L, Miyake S, Yamamura T: Induction of adaptive regulatory T cells expressing CD103 besides CD25 and Foxp3 during recovery of EAE. The presence of suppressor epitope within encephalitogenic peptide. 第 36 回日本免疫学会、大阪、12 月 11-13 日、2006

7) Croxford JL, Miyake S, Shimamura M, Yamamura T. Invariant Va19-Ja33 NKT cells promote ICOS-dependent IL-10 production by B cells which regulated inflammation in a model of multiple sclerosis. 第36回日本免疫学会、大阪、12月11-13日、2006

平成19年度

1) 土居芳充、大木伸司、三宅幸子、山村 隆：多発性硬化症における病原性 T 細胞のサイトカイン産生制御機構。第19回日本神経免疫学会学術集会、金沢、2007. 4.12

2) 横手裕明、Croxford J. Ludovic、水澤英洋、三宅幸子、山村 隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討。第19回日本神経免疫学会学術集会、金沢、2007. 4.13

3) 横手裕明、Croxford Ludovic、三宅幸子、水澤英洋、山村 隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討。第48回日本神経学会総会学術集会、名古屋、2007. 5.17

4) 横手裕明、J. Ludovic Croxford、水澤英洋、大木伸司、三宅幸子、山村 隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討。ワークショップ2、第35回日本臨床免疫学会、大阪、2007.10.19

5) Yago, T., S. Kaieda, S. Oki, T. Yamamura, and S. Miyake: MRI 拘束性 T 細胞によるマウ

ス関節炎モデルの制御。第35回日本臨床免疫学会、大阪、2007.11.21

6) Yokote, H., J.L. Croxford, H. Mizusawa, S. Oki, S. Miyake, and T. Yamamura: 実験的自己免疫性脳脊髄炎における腸内フローラの役割に関する検討。ワークショップ40 臓器特異的自己免疫疾患 I: 自己免疫疾患の病因。第37回日本免疫学会総会、東京、2007. 12.22

平成20年度

1) 山村 隆：特別講演 V. 免疫制御システムと神経免疫疾患。第20回日本神経免疫学会、新潟、4.17、2008

2) 山村 隆：免疫疾患としての多発性硬化症。シンポジウム SY-4-1「多発性硬化症の病態と治療：臨床と基礎の最前線」第49回日本神経学会総会、横浜、5.16、2008

3) 山村 隆：多発性硬化症の分子病態と治療標的。シンポジウム「疾患の病態と分子医学」日本臨床分子医学会、神戸、7.24、2008

4) 山村 隆：多発性硬化症の病態解析から治療標的の同定へ。シンポジウム3「疾患の制御-臨床から免疫へ」、日本臨床免疫学会、東京、10.18.2008

## G. 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    | 特になし |



## II. 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	頁	出版年
Miyake, S. and T. Yamamura	NKT cells and autoimmune diseases: Unraveling the complexity.	Branch D. Moody	Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer-Verlag, New York, USA	251- 265	2007

# 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Croxford, J. L., S. Miyake, Y-Y. Huang, M. Shimamura, and T. Yamamura	Invariant Val9i T cells regulate autoimmune inflammation.	Nat. Immunol.	7	987-994	2006
Yokote, H., S. Miyake, J. L. Croxford, S. Oki, H. Mizusawa, and T. Yamamura	NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora.	Am. J. Pathol.	173	1714-1723	2008
山村 隆	MS FRONTIER. 多発性硬化症と環境因子.	Current Insights in Neurological Science	14	10-11	2006
山村 隆, 三宅幸子	Mucosal associated invariant T (MAIT) cells -MR1拘束性の新しいNK細胞.	臨床免疫・アレルギー科	48	105-112	2007
Shimamura, M., Y-Y. Huang, R. Migishima, M. Yokoyama, T. Saitoh, and T. Yamamura	Localization of NK1.1+ invariant Val9 TCR+ cells in the liver with potential to promptly respond to TCR stimulation.	Immunol. Lett.	121	38-44	2008
Doi, Y., S. Oki, T. Ozawa, H. Hohjoh, S. Miyake, and T. Yamamura	Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines.	Proc Natl Acad Sci U S A	105	8381-8386	2008
Aranami, T., S. Miyake and T. Yamamura	Differential expression of CD11c by peripheral blood NK cells reflects temporal activity of multiple sclerosis.	J. Immunol.	177	5659-5667	2006
Niki S, Oshikawa K, Mouri Y, Hirota F, Matsushima A, Yano M, Han H, Bando Y, Izumi K, Matsumoto M, Nakayama KI, Kuroda N, Matsumoto M.	Alteration of intra-pancreatic target-organ specificity by abrogation of Aire in NOD mice.	J Clin Invest.	116	1292-1301	2006
Miyamoto, K., S. Miyake, M. Mizuno, N. Oka, S. Kusunoki, and T. Yamamura	Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2 independent pathway.	Brain	129	1984-1992	2006
Sato, W., T. Aranami, and T. Yamamura	Cutting Edge: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype.	J. Immunol.	178	7525-7529	2007



Sakuishi, K., S. Oki, M. Araki, S.A. Porcelli, S. Miyake, and T. Yamamura	Invariant NKT cells biased for IL-5 production act as crucial regulators of inflammation <sup>1</sup> .	J. Immunol.	179	3452-3462	2007
Maresz, K., G. Pryce, E. D. Ponomarev, G. Marsicano, J. L. Croxford, L.P. Shriver, C. Ledent, X. Cheng, E. Carrier, M.K. Mann, G. Giovannoni, R. G. Pertwee, T. Yamamura, N.E. Buckley, C.J. Hilliard, B. Lutz, D. Baker and B. N. Dittel	Direct Suppression of CNS Autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells.	Nat. Med.	13	492-497	2007
Yano M, Kuroda N, Han H, Meguro-Horike M, Nishikawa Y, Kiyonari H, Maemura K, Yanagawa Y, Obata K, Takahashi S, Ikawa T, Satoh R, Kawamoto H, Mouri Y, Matsumoto M	Aire controls the differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance.	J Exp Med.	205	2827-2838	2008
Satoh, J-i., M. Nakanishi, F. Koike, H. Onoue, T. Aranami, T. Yamamoto, M. Kawai, S. Kikuchi, K. Nomura, K. Yokoyama, K. Ota, T. Saito, M. Ohta, S. Miyake, T. Kanda, T. Fukazawa and T. Yamamura	T cell gene expression profiling identifies distinct subgroups of Japanese multiple sclerosis patients.	J. Neuroimmunol.	174	108-118	2006
Satoh, J-i., Y. Nanri, H. Tabunoki, and T. Yamamura	Microarray analysis identifies a set of CXCR3 and CCR2 ligand chemokines as early interferon- $\beta$ -responsive genes in peripheral blood lymphocytes: an implication for IFN- $\beta$ related adverse effects in multiple sclerosis.	BMC Neurology	6	1-17	2006
Satoh, J., Z. Illes, A. Peterfalvi, H. Tabunoki, C. Rozsa, and T. Yamamura	Aberrant transcriptional regulatory network in T cells of multiple sclerosis.	Neurosci. Lett.	422	30-33	2007
Satoh, J-i., H. Tabunoki, T. Yamamura, K. Arima, and H. Konno	Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo.	Neuropathology	27	245-256	2007
Satoh, J-i., T. Misawa, H. Tabunoki, and T. Yamamura	Molecular network analysis of T-cell transcriptome suggests aberrant regulation of gene expression by NF- $\kappa$ B as a biomarker for relapse of multiple sclerosis.	Dis Markers	25	27-35	2008

Satoh, J-i., S. Obayashi, T. Misawa, H. Tabunoki, T. Yamamura, K. Arima, and H. Konno	Neuromyelitis optica/Devic's disease: Gene expression profiling of brain lesions.	Neuropathology	28	561-576	2008
Onoue, H., J-i. Satoh, M. Ogawa, H. Tabunoki and T. Yamamura	Detection of anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis and controls.	Acta Neurologica Scandin	115	153-160	2007
Miyake S, and T. Yamamura	Therapeutic potential of CD1d-restricted invariant natural killer T cell-based treatment for autoimmune diseases.	Int Rev Immunol	26	73-94	2007
Yamamura, T., K. Sakuishi, Zs. Illes, and S. Miyake	Understanding the behavior of invariant NKT cells in autoimmune diseases.	J. Neuroimmunol.	191	8-15	2007
Aranami, T. and T. Yamamura	Th17 cells and autoimmune encephalomyelitis (EAE/MS).	Allergol. Int.	57	115-120	2008
Okamoto, T., M. Ogawa, Y. Lin, M. Murata, S. Miyake, and T. Yamamura	Treatment of Neuromyelitis Optica: Current Debate.	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1	43-52	2008
Araki, M., S. Miyake, and T. Yamamura	Synthetic glycolipid ligands for human iNKT cells as potential therapeutic agents for immunotherapy.	Curr. Medicinal. Chem.	15	2337-2345	2008

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷