

下、全身性エリテマトーデスでは著明に減少していた。また、MAIT細胞は、T細胞受容体からの刺激非存在下においても、IL-12, IL-18といったサイトカイン刺激に反応がみられ、病態下でのサイトカイン産生、病態における役割についての解析が重要と考えられた。

E. 結論

MAIT細胞の頻度は、多発性硬化症ならびに視神経脊髄炎患者末梢血において減少していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Theil MM, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kanagawa K, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by Ghrelin. **J Immunol**. 83(4):2859-66, 2009

2) Fujita M, Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T, Miyake S. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism. **Ame J Pathol** 175(3):1116-23, 2009

3) Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T: Role of NKT cells in multiple sclerosis: In a quest to understand and overcome their highly efficient double edged swords. **Molecular Basis of Multiple Sclerosis. The Immune System Series "Results and Problems in Cell Differentiation"** Gramm U, ed, Springer-Verlag, Heidelberg 51:127-147, 2010

4) Miyake S, Yamamura T. Ghrelin: friend or foe for neuroinflammation. **Discov Med** 8(41):64-67, 2009

5) Noto D, Takahashi K, Miyake S, Yamada M. In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells. **Eur J Neurosci** 31:1155-63, 2010

6) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y,

Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. **Proc Natl Acad Sci USA** 108(9):3701-3706, 2011

7) Miyazaki Y, Miyake S, Chiba A, Lantz O, Yamamura T: Mucosal-associated invariant T cells regulate Th1 response in multiple sclerosis. **Int Immunol** 23(9):529-535, 2011

8) Chiba A, Tajima R, Tomi C, Miyazaki Y, Yamamura T, Miyake S: Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and exacerbate disease in murine models of arthritis. **Arthritis Rheum** 64(1):153-61, 2011

9) Ichikawa D, Mizuno M, Yamamura T, Miyake S: Gene related to anergy in lymphocytes (GRAIL) regulates cytoskeletal reorganization through ubiquitination and degradation of Arp2/3-5 and coronin A. **J Biol Chem** 286(50):43465-74, 2011

10) Chiba A, Mizuno M, Tomi C, Tajima R, Alloza I, di Penta A, Yamamura T, Koen Vandebroek, Miyake S: A 4-trifluoromethyl analogue of celecoxib inhibits arthritis by suppressing innate immune cell activation. **Arthritis Res Ther** 14(1):R9, 2012

2. 学会発表

国際学会

1) Miyake S, Yokote H, Lin Y, Yamamura T. The role of regulatory cells in the regulation of EAE. 2nd German-Japanese Neuroimmunology Symposium, Eibsee, 10th, July 2009

2) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR-1 restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. American College of Rheumatology 73rd Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 10.19, 2009
Philadelphia, 10.19, 2009

3) Miyake S. MAIT cells in autoimmunity
Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, Kyoto, August 18, 2010

4) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D,

Yamamura T, Miyake S: The role of MR-1 restricted MAIT cells in the pathogenesis of murines models of arthritis. 10th Annual Conference of FOCIS, Boston, June 24, 2010 (Clinical Immunology, 135S:S52, 2010)

5) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: The role of MR-1 restricted MAIT cells in the pathogenesis of arthritis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 24, 2010

6) Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, Onoe K, Iwabuchi K: MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010

7) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, through induction of “armoured” regulatory T cells. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010

8) Chihara N, Sato W, Aranami T, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 23, 2010

9) Noto D, Kazuya T, Yamamura T, Masahito Y, Miyake S: In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells and monocyte into microglia-like cells. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010

10) Chiba A, Miyazaki Y, Ryohsuke T, Miho M, Tomi C, , Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandebroek K, Miyake S: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity suppresses inflammatory disorders by inhibiting inflammatory cytokines. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010

11) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. 10th

International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010

12) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis, by induction of “armoured” T regs. 10th International Congress of Neuroimmunology, Barcelona, Nov15, 2010

13) Chiba A, Ryohsuke T, Miho M, Tomi C, , Ichikawa D, Iraide A, Yamamura T, Vandebroek K, Miyake S: Celecoxib analogue lacking COX-2 inhibitory activity inhibits arthritis by suppressing IL-23 and inflammatory cytokines. American College of Rheumatology 73th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, November 7, 2010 (Arthritis Rheum. 62:S371, 2010)

14) Chiba A, Tajima R, Miyazaki Y, Ichikawa D, Yamamura T, Miyake S: Mucosal associated invariant T cells contribute to the pathogenesis of arthritis. American College of Rheumatology 73th Annual Scientific Meeting, Atlanta, Georgia, November 11, 2010 (Arthritis Rheum. 62:S938, 2010)

15) Miyake S. Innate lymphocytes in autoimmune diseases. Autoimmunity Congress Asia. Singapore, 18 November, 2011

国内学会

1) 宮崎雄生, 三宅幸子, 山村 隆: ヒト末梢血における mucosal associated invariant T 細胞に関する研究. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 11. 13, 2009

2) 宮崎雄生, 千葉麻子, 水野美歩, 任海千春, 市川大樹, Iraide Alloza, 山村 隆, Koen Vandebroek, 三宅幸子: 新規 celecoxib アナログは Th17, Th1 細胞の抑制を介して多発性硬化症, 関節リウマチのマウスモデルを抑制する. ワークショップ 18, 第 39 回日本免疫学会総会, 大坂, 12. 2, 2009

3) 三宅幸子: T 細胞アナジーに関連した E3 リガーゼ GRAIL の基質同定. 第 39 回日本免疫学会, 大坂, 12. 2, 2009

2011

4) 千葉麻子、宮崎雄生、市川大樹、山村隆、三宅幸子：炎症性関節炎における MR1 拘束性 MAIT 細胞の役割、第 39 回日本免疫学会、大阪、12.2, 2009

5) 三宅幸子：NKT 細胞と自己免疫、第 53 回日本リウマチ学会、横浜、4 月 23 日、2010 (第 54 回日本リウマチ学会総会抄録集 p243)

6) 千原典夫、佐藤和貴郎、荒浪利昌、宮崎雄生、三宅幸子、岡本智子、小川雅文、山村隆：視神経脊髄炎(NMO)における B 細胞の役割について、第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、3.18, 2010

7) 宮崎雄生、三宅幸子、Olivier Lantz、山村隆：多発性硬化症における Mucosal Associated Invariant T 細胞に関する研究、第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、3.18, 2010

8) 能登大介、高橋和也、山村隆、三宅幸子：末梢血単球からマイクログリアへの分化誘導法に関する検討、第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、3.19, 2010

9) 千葉麻子、三宅幸子：関節リウマチなど関節炎における MR1 拘束性 MAIT 細胞の役割、第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、4.22, 2010(第 54 回日本リウマチ学会総会抄録集 p500)

10) 三宅幸子：自己免疫疾患における MAIT 細胞、第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会 6 学会合同特別シンポジウム、東京、9 月 16 日、2011

11) 三宅幸子：腸管免疫の視点から：腸管リンパ球と多発性硬化症、第 23 回日本神経免疫学会総会、東京、9 月 17 日、2011

12) 千葉麻子、三宅幸子：マスト細胞の活性阻害を介した関節炎の抑制、第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会、神戸、7.19, 2011

13) 千葉麻子、田村直人、松平欄、頭山尚子、高崎芳成、山村隆、三宅幸子：膠原病における Mucosal-associated invariant T 細胞の解析、第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会、東京、9.17,

14) 山村隆、荒浪利昌、大木伸司、三宅幸子、：多発性硬化症：自己免疫病仮説の再検証、第 39 回日本臨床免疫学会総会・学術集会 6 学会合同特別シンポジウム、東京、9.16, 2011

15) 林幼偉、三宅幸子、山村隆：EAE の寛解維持機構：'armoured' Treg の誘導、第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会、東京、9.15, 2011

16) 能登大介、三宅幸子、高橋和也、山村隆、山田正仁：マウス及びヒトにおける末梢血単球からマイクログリアへの分化誘導、第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会、東京、9.17, 2011

17) 富田敦子、佐藤和貴郎、市川大樹、林幼偉、岸田日帯、三宅幸子、小川雅文、岡本智子、村田美穂、黒岩義之、荒浪利昌、山村隆：メタロプロテイナーゼとオステオポンチンを高発現する CCR2 陽性 CCR5 陽性 T 細胞の MS 病態への関与、第 23 回日本神経免疫学会総会・学術集会、東京、9.17, 2011

18) 千葉麻子、田村直人、松平欄、高崎芳成、山村隆、三宅幸子：膠原病における Mucosal-associated invariant T 細胞の解析、第 40 回日本免疫学会総会・学術集会、千葉、11.27, 2011

G. 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。

網羅的 RNA, miRNA 発現解析からみた MS 新規創薬標的分子

研究分担者 佐藤 準一 明治薬科大学薬学部バイオインフォマティクス教授

研究要旨 多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は、時間的空間的多発を特徴とする中枢神経系炎症性脱髄疾患で、再発を反復して炎症が遷延化すると、軸索傷害や神経変性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、鑑別疾患が多く、診断は必ずしも容易ではない。MS 病態形成で中心的役割を果たしているのは自己抗原反応性 Th17 細胞で、活動期再発寛解型 MS 患者の血液中で増加し、脳病巣に集積している。MS 治療薬インターフェロンベータ(IFNB)は、Th1 病には有効だが、Th17 病には無効である。新規標的分子に対する画期的な創薬が待望されている。2003 年にヒトゲノムが解読され、タンパク質をコードする領域が全ゲノムの僅か 1.2%で、ゲノムの大部分の領域は RNA に転写されても、タンパク質をコードしない non-coding RNA(ncRNA)であることがわかった。MicroRNA(miRNA)は、ゲノムから転写される ncRNA で、標的となる messenger RNA(mRNA)の 3'非翻訳領域(UTR)に結合して、発現を翻訳レベルで抑制する。現在までに、1424 種類のヒト miRNA がデータベース miRBase に登録されており、個々の miRNA は複数の標的遺伝子の発現を同時に抑制する。miRNA は転写因子やエピジェネティクス機序と並び、主要な遺伝子発現制御系を構成し、発生・癌化・細胞死・免疫を制御しているが、MS 発症に直接関与する miRNA は明らかにされていない。本研究(3 年間)では、網羅的 RNA, miRNA 発現解析を通じて、MS に特徴的な miRNA を同定し、Th17 細胞分化関連遺伝子群の分子ネットワークを解析し、MS 新規創薬標的分子の同定を試みた。本研究の成果は、MS の病態解明・新規治療薬開発につながると思われる。

A. 研究目的

MS では遺伝的要因と環境因子の複雑な相互作用を背景に出現した活性化自己反応性 CD4⁺ T helper type 1(Th1)細胞や Th17 細胞が、血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)を通過して脳や脊髄に浸潤し、マクロファ

ージやミクログリアを活性化して、TNF α , 一酸化窒素(nitric oxide; NO)などの炎症増強因子の産生を誘導し、脱髄を惹起する。MS は臨床経過から relapsing-remitting MS(RRMS), secondary progressive MS(SPMS), primary progressive MS(PPMS)に

分類され、病理学的には T 細胞浸潤、抗体補体沈着、オリゴデンドロサイトアポトーシスの所見により 4 タイプに分類されており (Lucchinetti et al. *Ann Neurol* 47: 707-717, 2000), 多様性(heterogeneity)を呈する。病態形成に關与するリンパ球には、Th1, Th17, Th9, Treg, CD8⁺ T, $\gamma\delta$ T, NK, NKT, B があり、Th1, Th17, Th9, CD8⁺ T, $\gamma\delta$ T はエフェクターとして、Treg, CD8⁺ T, $\gamma\delta$ T, NK, NKT はレギュレーターとして働く。

MS の病態形成で中心的役割を果たしているのは、Th17 細胞であり、活動期 RRMS 患者の血液中には、Th17 細胞が非活動期や健常者に比較して 7 倍増加し(Durelli et al. *Ann Neurol* 65: 499-509, 2009), MS 脳の活動性病巣に集積している(Tzartos et al. *Am J Pathol* 172: 146-155, 2008)。MS 治療薬インターフェロンベータ(IFNB)は、Th1 病には有効だが、Th17 病には無効であり、RRMS 患者のうち IFNB ノンレスポonderでは血清 IL-17F が増加している(Axtell et al. *Nat Med* 16: 406-412, 2010)。

2003 年に全ヒトゲノムが解読され、タンパク質をコードする領域は、全ゲノムの僅か 1.2% であり、ゲノムの大部分の領域が RNA に転写されても、タンパク質をコードしない non-coding RNA(ncRNA)であることがわかった。MicroRNA(miRNA)は、ゲノムから転写される ncRNA で、標的となる messenger RNA(mRNA)の 3'非翻訳領域(UTR)に結合して、発現を翻訳レベルで抑制する。現在までに、1,424 種類のヒト miRNA が miRBase

Release 17 に登録されており、個々の miRNA は複数の標的遺伝子の発現を同時に抑制する。miRNA は、進化を通じてよく保存されており、発現は時間的・空間的に制御され、発生・分化・癌化・細胞死・感染防御・免疫制御において、重要な役割を果たしている。全ヒト遺伝子の少なくとも 30%は、miRNA を介する発現調節を受けている。すなわち miRNA は、転写因子やエピジェネティクス機序と並び、主要な遺伝子発現制御系を構成している。さらに miRNA は種々の疾患のバイオマーカーや治療薬として臨床応用可能である(Elmén et al. *Nature* 452: 896-899, 2008)。

本研究では、平成 21 年度(1 年目)にはヒト miRNA の標的遺伝子分子ネットワークを網羅的に解析した。平成 22 年度(2 年目)には遺伝子発現データベース Gene Expression Omnibus(GEO)に登録されている MS の miRNA 発現データ(GSE17846)を再解析し、MS 病態特異的 miRNA と標的遺伝子の同定およびその分子ネットワークを調べた。平成 23 年度(3 年目)には本研究では、ROR γ t 欠損マウス T 細胞の Th17 細胞分化誘導培養条件下における mRNA 発現データ(GSE27241)を再解析し、Th17 細胞分化関連遺伝子群の網羅的解析とその分子ネットワークを同定した。本研究の成果は、新規標的分子に対する MS 治療薬の開発につながると思われる。

B. 研究方法

1. ヒト miRNA 標的遺伝子の網羅的分子ネット

ワーク解析

miRBase Release 16 より、1,223 種類のヒト miRNA をダウンロードし、Diana microT 3.0 を用いて、miTGScore > 20 を満たす信頼性の高い標的遺伝子を予測した。DAVID Bioinformatics Resources 6.7 を用いて標的遺伝子の ID を Entrez Gene ID に変換、生物情報統合プラットフォーム KeyMolnet(医薬分子設計研究所)に入力、周辺検索法で分子ネットワークを解析した。

2. MS 病態特異的 miRNA と標的遺伝子の同定および分子ネットワークの解析

GSE17846 は McDonald criteria に基づいて診断した 20 名の relapsing-remitting MS 患者(治療: 10 名は IFNB, 9 名は glatiramer acetate, 1 名は none)と 19 名の健常者 healthy controls(HC)の末梢血から PAXgene(BD Bioscience)を用いて RNA を精製、Geniom miRNA Biochip(febit; 866 miRNAs)を用いて miRNA 発現を網羅的に解析したデータセットである。

このデータに関して Welch's t-test と Bonferroni's correction で、MS 群と HC 群を比較し、両群間で有意な発現差異を認める miRNA を抽出した。Cluster 3.0 と TreeView で階層クラスター解析を行い、Diana microT で標的遺伝子を予測した。KeyMolnet の周辺検索法で分子ネットワークを解析した。

3. Th17 細胞分化関連遺伝子群の網羅的解析

GSE27241 は ROR γ t 欠損(KO)マウスおよび C57BL/6 wild-type(WT)マウスのリンパ節・脾臓の CD4⁺ naïve T cells をプレートコ

ートした anti-CD3 ϵ antibody, anti-CD28 antibody で刺激、さらに Th17-inducing condition(IL-6, TGF β , anti-IFN γ antibody, anti-IL-4 antibody 添加培地)で 48 時間培養して Th17 細胞の分化を誘導、途中で DMSO または DMSO に溶解した digoxin(DIG; 10 μ M)を添加し、DIG の Th17 細胞分化抑制効果を調べた細胞から RNA を精製、Mouse Genome 430 2.0 Array(34000 genes; Affymetrix)で遺伝子発現プロファイルを解析したデータセットである(WT-DMSO x 2, WT-DIG x 2, KO-DMSO x 2, KO-DIG x 2 サンプル)。このデータに関して、WT-DMSO 群と KO-DMSO 群を比較し、Th17-inducing condition において前者で 2 倍以上発現上昇した 57 遺伝子(Th17 differentiation-related genes)を同定、KeyMolnet で分子ネットワークを解析し、Cluster 3.0 と TreeView で階層クラスターを解析した。また WT-DIG 群と WT-DMSO 群を比較し、前者で 0.5 倍以下発現低下した遺伝子群(DIG-responsive genes)を同定した。

(倫理面への配慮)

本研究では、公共データベース miRbase や GEO に登録されているデータを用いるため、倫理面の問題は考慮する必要がない。

C. 研究結果

1. ヒト miRNA 標的遺伝子の網羅的分子ネットワーク

miRBase Release 16 の 1,223 種類のヒト miRNA に関して、Diana-microT は 273 種類

の miRNA から信頼性が高い標的遺伝子を予測した。そのうち 232 種類の miRNA に関しては KeyMolnet でネットワークを抽出することが出来た(19% of the whole human microRNAome)。Top 3 を集計すると、pathway は transcriptional regulation by RB/E2F, disease は adult T cell lymphoma/leukemia, pathological event は cancer と最も高い関連性を認めた(図 1)。

2. MS 病態特異的 miRNA・標的遺伝子・分子ネットワーク

MS 群と HC 群で有意な発現差異を認める 23 miRNAs を同定した。そのうち 9 miRNAs は既報(Keller et al. PLoS One 4: e7440, 2009)の most significantly deregulated miRNAs と一致した。MS で発現上昇は miR-145, 186, 223, 1275, 92b*, 664, 422a, 142-3p, 451, 942, 491-5p, 18*, 151-3p, 22*, 30e, 185* で、発現低下は miR-20b, 216a, 107, 24, 330-3p, 103, 574-5p であった。階層クラスター解析では、miR-1275, 142-3p, 186, 22* が MS 群と HC 群を比較的好く識別した。MS で発現上昇していた miR-142-3p の 22 標的遺伝子の KeyMolnet による分子ネットワーク解析では、Transcriptional regulation by CLOCK/BMAL1(score = 245.613, p = 1.68E-51) および Prolactin signaling pathway(score = 118.861, p = 1.66E-36)との関連性が示唆された(図 2)。

3. Th17 細胞分化関連遺伝子群の網羅的解析

Th17 細胞分化関連 57 遺伝子を同定した。そのうち 12 遺伝子の発現が DIG 投与により

0.5-fold 以下に抑制された。57 遺伝子の KeyMolnet による分子ネットワーク解析では、SMAD による発現調節(p = 3.063E-81), PIN1 シグナル伝達系(p = 4.175E-45), RXR による発現調節(p = 5.714E-42), RAR による発現調節(p = 2.606E-39)との関連性を認めた(図 3)。57 遺伝子を指標とすると、WT-DMSO, KO-DMSO, WT-DIG, KO-DIG 群は別々のクラスターを形成し、WT-DIG 群は KO-DMSO 群に近い遺伝子発現プロフィールを呈した。また DIG で発現抑制された遺伝子のうち 11 遺伝子は独立したクラスターを形成し、これらの遺伝子を含む 16 遺伝子は協調的に抑制された可能性があり、KeyMolnet により共通上流転写因子として、SMAD3, SMAD4 を同定した。

D. 考察

1. ヒト miRNA 標的遺伝子の網羅的分子ネットワーク

ヒト miRNA の標的遺伝子群は単なる random なセットではなく、機能的に密接に関連した分子ネットワークを形成していることがわかった(Satoh and Tabunoki. BioData Min 4: e17, 2011)。

2. MS 病態特異的 miRNA・標的遺伝子・分子ネットワーク

MS 末梢血で有意な発現差異を認める 23 miRNAs を同定した。標的遺伝子が多数存在する miR-20b, 142-3p, 107, 103, 30e は、細胞機能に与える影響力が大きいと考えられる。MS で発現上昇し、MS 群と HC 群を識別する miR-143-3p の分子ネットワークは、Prolactin

(PRL) signaling pathway に関連性を認めた。PRL は oligodendrocyte progenitor cells (OPCs)の増殖を刺激し、髄鞘再生を促進するので(Gregg. J Neurol Sci 285: 22-27, 2009)、MS における髄鞘再生不良に関与している可能性がある。

3. Th17 細胞分化関連遺伝子群の分子ネットワーク

Th17 細胞分化関連 57 遺伝子の分子ネットワークとして、SMAD, retinoid 受容体(RXR, RAR)による発現調節との強い関連性を認めたことは、TGF β が Th17 細胞の分化に必須であり、Th17 特異的マーカーが ROR γ t, ROR α であることを考慮すると非常に興味深い。本研究では DIG による Th17 分化抑制効果に関与する 12 遺伝子を明らかにし、共通上流転写因子として SMAD3, SMAD4 を同定した(佐藤, 炎症と免疫. 2011)。SMAD3, SMAD4 は TGF β 受容体下流シグナル伝達で中心的な役割を果たす転写因子である。SMAD3 は ROR γ t と結合して、その活性を抑制する(Martinez et al. J Biol Chem 284: 35283-35286, 2009)。DIG は Huhらが4,812種類の低分子化合物を ROR γ t 転写活性化抑制を指標にスクリーニングし、ROR γ tと結合してTh17分化を抑制することが判明した化合物である(Huh et al. Nature 472: 486-490, 2011)。DIG は SMAD3, SMAD4 を抑制することにより、Th17 細胞分化関連遺伝子の発現を抑制している可能性がある。

E. 結論

本研究では、網羅的 RNA, miRNA 発現解析を通じて、MS に特徴的な miRNA を同定し、Th17 細胞分化関連遺伝子群の分子ネットワークを解析し、MS 新規創薬標的分子 (prolactin, SMAD3)を同定した。本研究の成果は、MS の病態解明・新規治療薬開発につながると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Satoh J, Obayashi S, Misawa T, Sumiyoshi K, Oosumi K, Tabunoki H: Protein microarray analysis identifies human cellular prion protein interactors. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 35(1): 16-35, 2009.
2. Obayashi S, Tabunoki H, Kim SU, Satoh J: Gene expression profiling of human neural progenitor cells following the serum-induced astrocyte differentiation. *Cellular and Molecular Neurobiology* 29(3): 423-438, 2009.
3. Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. *Multiple Sclerosis* 15(5): 531-541, 2009.
4. Satoh J, Tabunoki H, Arima K: Molecular network analysis suggests aberrant CREB-mediated gene regulation in the Alzheimer disease hippocampus. *Disease Markers* 27(5): 239-252, 2009.
5. Sumiyoshi K, Obayashi S, Tabunoki H,

- Arima K, Satoh J: Protein microarray analysis identifies cyclic nucleotide phosphodiesterase as an interactor of Nogo-A. *Neuropathology* 30(1): 7-14, 2010.
6. Satoh J, Obayashi S, Tabunoki H, Wakana T, Kim SU: Stable expression of neurogenin 1 induces LGR5, a novel stem cell marker, in an immortalized human neural stem cell line HB1.F3. *Cellular and Molecular Neurobiology* 30(3): 415-426, 2010.
 7. Satoh J: Bioinformatics approach to identifying molecular biomarkers and networks in multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 1(3): 127-140, 2010.
 8. Satoh J: MicroRNAs and their therapeutic potential for human diseases: Aberrant microRNA expression in Alzheimer disease brains. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 114(3): 269-275, 2010.
 9. Shiina Y, Arima K, Tabunoki H, Satoh J: TDP-43 dimerizes in human cells in culture. *Cellular and Molecular Neurobiology* 30(4): 641-652, 2010.
 10. Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, Arima K, Saito Y, Ishida T, Satoh J: Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neuron navigator-3. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 36(4): 320-330, 2010.
 11. Tabunoki H, Ode H, Banno Y, Katsuma S, Shimada T, Mita K, Yamamoto K, Sato R, Ishii-Nozawa R, Satoh J: BmDJ-1 is a key regulator of oxidative modification in the development of the silkworm, *Bombyx mori*. *PLoS One* 6(3): e17683, 2011.
 12. Satoh J, Tabunoki H, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Futamura N, Kobayashi M, Toyoshima I, Yoshioka T, Enomoto K, Arai N, Arima K: Immunohistochemical characterization of microglia in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology* 31(4): 363-375, 2011.
 13. Satoh J, Tabunoki H: Comprehensive analysis of human microRNA target networks. *BioData Mining* 4: e17, 2011.
 14. Yoshino T, Tabunoki H, Sugiyama S, Ishii K, Kim SU, Satoh J: Non-phosphorylated FTY720 induces apoptosis of human microglia by activating SREBP2. *Cellular and Molecular Neurobiology* 31(7): 1009-1020, 2011.
 15. Numasawa Y, Yamaura C, Ishihara S, Shintani S, Yamazaki M, Tabunoki H, Satoh J: Nasu-Hakola disease with a splicing mutation of TREM2 in a Japanese family. *European Journal of Neurology* 18(9): 1179-1183, 2011.
 16. Nakamagoe K, Shioya A, Yamaguchi T,

- Takahashi H, Koide R, Monzen T, Satoh J, Tamaoka A. A Japanese case with Nasu-Hakola disease of DAP12 gene mutation exhibiting precuneus hypoperfusion. *Internal Medicine* 50(22): 2839-2844, 2011.
17. Satoh J, Tabunoki H, Ishida T, Saito Y, Arima K: Immunohistochemical characterization of gamma-secretase activating protein expression in Alzheimer's disease brains. *Neuropathology and Applied Neurobiology* in press, 2011.
 18. Satoh J, Tabunoki H, Ishida T, Yagishita S, Jinnai K, Futamura N, Kobayashi M, Toyoshima I, Yoshioka T, Enomoto K, Arai N, Saito Y, Arima K: Phosphorylated Syk expression is enhanced in Nasu-Hakola disease brains. *Neuropathology* in press, 2011.
 19. Satoh J: Molecular network of microRNA targets in Alzheimer's disease brains. *Experimental Neurology* in press, 2011.
 20. Satoh J, Shimamura Y, Tabunoki H: Gene expression profile of THP-1 monocytes following knockdown of DAP12, a causative gene for Nasu-Hakola disease. *Cellular and Molecular Neurobiology* in press, 2011.
 21. 佐藤 準一: ゲノムワイド解析により同定された多発性硬化症のリスクアレル. *Medical Briefs in Brain & Nerve* 17(1): 10-11, 2009.
 22. 佐藤 準一: 多発性硬化症病変分子のネットワーク解析. ヒト免疫疾患研究の新展開-From clinic to bench. *日本臨床免疫学会会誌* 33(4): 182-188, 2010.
 23. 佐藤 準一: 神経変性と神経炎症の分子ネットワーク解析. *脳内免疫システム: 明らかになる神経疾患との関わり*. *細胞工学* 30(10): 1028-1035, 2011.
 24. 佐藤 準一: 分子ネットワークからみた多発性硬化症の創薬標的分子. 特集 I 神経免疫の新展開. *炎症と免疫* 19(6): 543-552, 2011.
- 著書
1. Satoh J: Molecular network analysis of target RNAs and interacting proteins of TDP-43, a causative gene for the neurodegenerative diseases ALS/FTLD. In *Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications*, ed by Wu J. IGI Global, Hershey, Pennsylvania, 2011, in press.
 2. Satoh J: Human microRNA targetome indicates a specialized role of microRNAs in regulation of oncogenesis. In *Systems Biology and Cancer*, ed by Azumi AS. Springer, Netherlands, 2011, in press.
 3. 佐藤 準一: プロトアレイによるタンパク質インターラクトーム解析. 創薬研究のためのタンパク質・プロテオミクス解析技術. 小田吉哉・長野光司編. 羊土社. 75-80,

2010.

4. 佐藤準一: アクアポリン-4(AQP-4). 多発性硬化症(MS)診療のすべて. 山村隆編. 診断と治療社、2011, 印刷中.
5. 佐藤準一: 多発性硬化症(MS)の血液診断. 多発性硬化症(MS)診療のすべて. 山村隆編. 診断と治療社、2011, 印刷中.
6. 佐藤準一: DNA マイクロアレイ. 多発性硬化症(MS)診療のすべて. 山村隆編. 診断と治療社、2011, 印刷中.
7. 佐藤準一: 2. 網羅的遺伝子発現解析からみた病因・病態. 第1章 多発性硬化症の病態と診断 K. 病因・病態をめぐって. アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 辻省次・吉良潤一編. 中山書店、2011, 印刷中.

2. 学会発表

国際学会

1. Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. 61st Annual Meeting of American Academy of Neurology. Seattle, 2009. 4.28.
2. Satoh J, Obayashi S, Tabunoki H, Yamamura T: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. The 8th International Workshop on Advanced Genomics. Tokyo 2009.6.17.
3. Satoh J: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. Second German-Japanese Neuroimmunology Symposium. Invited Lecture. Eibsee, 2009. 7.11.
4. Satoh J: Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome. Progress in MS Research Conference. MS Research Australia. Invited Lecture. Sydney, 2009. 10.15.
5. Satoh J, Obayashi S, Tabunoki H: Molecular network analysis suggests aberrant CREB-mediated gene regulation in the Alzheimer's disease hippocampus. The 20th International Conference on Genome Informatics. GIW2009. Yokohama, 2009.12.14.
6. Satoh J, Tabunoki H, Kim SU, Ishida T, Jinnai K, Arima K: Immunopathogenesis of Nasu-Hakola disease brain lesions. 14th International Congress of Immunology. Kobe, 2010.8.23.
7. Satoh J, Tabunoki H, Kim SU, Ishida T, Jinnai K, Arima K: Immunopathogenesis of brain lesions of Nasu-Hakola disease. 10th International Congress of Neuroimmunology. Barcelona, 2010.10.27.
8. Satoh J, Tabunoki H, Arima K: Immunohistochemical characterization of microglia in Nasu-Hakola disease brains. 63rd Annual Meeting of American

Academy of Neurology. Honolulu, 2011.4.12.

9. Satoh J, Tabunoki H: Molecular network analysis of microRNA targets suggests aberrant expression of cell cycle regulators in Alzheimer's disease brains. The 9th International Workshop on Advanced Genomics. Revolution of Genome Science. Tokyo, 2011.7.12.
10. Tabunoki H, Banno Y, Katsuma S, Shimada T, Mita K, Satoh J: BmDJ-1 is a key regulator of oxidative modification in the development of the silkworm, Bombyx mori. Queenstown Molecular Biology Meetings 2011. Queenstown, New Zealand, 2011.8.30.
11. Tabunoki H, Shimada T, Mita K, Banno Y, Satoh J: BmDJ-1 is a key regulator of oxidative modification in the development of the silkworm, Bombyx mori. 2011 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.14.

国内学会

1. 佐藤準一、天竺桂弘子、山村隆: MS脳病巣プロテオームの分子ネットワーク解析. 第50回日本神経学会総会. 仙台、2009. 5.20.
2. 佐藤準一、椎名有葵、天竺桂弘子、有馬邦正: ヒト培養細胞・脳組織における TDP-43 のダイマー形成. 第50回日本神経病理学会学術研究会. 高松、2009.

6.5.

3. Satoh J, Shiina Y, Tabunoki H: Constitutive dimer formation of TDP-43 in human cell lines. 第32回日本神経科学大会. Neuro2009. 名古屋、2009. 9.16.
4. 佐藤準一: 脳病巣の分子ネットワークから見た神経疾患の病態解析. 多発性硬化症とアルツハイマー病. 第10回神奈川免疫性脳・神経疾患研究会. 特別講演. 横浜、2009.10.2.
5. 尾出洋章、天竺桂弘子、嶋田透、伴野豊、三田和英、佐藤令一、佐藤準一: カイコDJ-1の cDNA クローニングと細胞分布. 第82回日本生化学会大会. 神戸、2009.10.23.
6. 佐藤準一: 多発性硬化症病変発現分子のネットワーク解析. 第37回日本臨床免疫学会総会. シンポジウム2ヒト免疫疾患研究の新展開-from clinic to bench. 招待講演. 東京、2009.11.13.
7. 佐藤準一: 多発性硬化症病変発現分子のネットワーク解析. 第37回日本臨床免疫学会総会. シンポジウム2ヒト免疫疾患研究の新展開-from clinic to bench. 招待講演. 東京、2009.11.13.
8. 佐藤準一: 那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会. 東京 2010.3.12.
9. 佐藤準一、藤本幸太、吉野隆、天竺桂弘子: 遺伝子発現プロファイルから見たT細胞活性化に対するIFNbetaの効果. 第22

- 回日本神経免疫学会学術集会. 東京、2010.3.18.
10. 吉野隆、天竺桂弘子、杉山重夫、石井啓太郎、Seung U. Kim, 佐藤準一:培養ヒトミクログリアにおけるFTY720のアポトーシス誘導能. 日本薬学会第130年会. 岡山、2010.3.28.
 11. 小口翔、Raveney BJE, 大木伸司、天竺桂弘子、佐藤準一、山村隆:合成レチノイドAm80はTh17依存性眼炎症を抑制し、Foxp3陽性T細胞を誘導する. 日本薬学会第130年会. 岡山、2010.3.28.
 12. 天竺桂弘子、尾出洋章、嶋田透、伴野豊、三田和英、佐藤令一、佐藤準一:カイクDJ-1の抗酸化作用. 日本薬学会第130年会. 岡山、2010.3.30.
 13. 佐藤準一、塩谷真央、尾林信哉、天竺桂弘子、石田剛、有馬邦正:アルツハイマー病脳で発現低下しているmiR-29aの標的遺伝子 neuron navigator 3. 第51回日本神経病理学会学術研究会. 東京、2010.4.24.
 14. 佐藤準一、天竺桂弘子、有馬邦正、陣内研二:那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究. 第51回日本神経学会総会. 東京、2010.5.20.
 15. 高橋広行、中馬越清隆、塩谷彩子、佐藤準一、玉岡 晃:DAPI2 遺伝子変異を認めた那須ハコラ病の36歳男性例. 第193回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京、2010.6.5.
 16. 佐藤準一:脳疾患における microRNA 発現の網羅的解析. 第122回日本薬理学会関東部会シンポジウム. 再生医療および中枢性機能疾患における神経分化制御とエピジェネティクス. 静岡、2010.6.5.
 17. 佐藤準一、塩谷真央、天竺桂弘子、尾林信哉、有馬邦正、齋藤祐子、石田剛:アルツハイマー病脳で発現低下しているmiR-29aの標的遺伝子 NAV3. 第33回日本神経科学大会. Neuro2010. 神戸、2010.9.2.
 18. Satoh J, Tabunoki H: Comprehensive analysis of human microRNA target networks. The 2010 Annual conference of the Japanese Society for Bioinformatics. Fukuoka, 2010.12.14.
 19. 佐藤準一: FTY720のヒトミクログリアに対するアポトーシス誘導能. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業免疫修飾薬による多発性硬化症の治療成績向上を実現する探索的研究班. 平成22年度班会議. 東京、2010.12.17.
 20. 天竺桂弘子、嶋田透、伴野豊、三田和英、佐藤令一、野澤玲子、佐藤準一:カイクDJ-1 オルソログは NO により酸化される. 日本薬学会第131年会. 静岡、2011.3.28.
 21. 佐藤準一、吉野隆、小口翔、天竺桂弘子:TDP-43 インターラクトームの分子ネットワーク解析. 日本薬学会第131年会. 静岡、2011.3.28.
 22. 天竺桂弘子、嶋田透、伴野豊、三田和英、

- 佐藤令一、野澤玲子、佐藤準一: カイコ DJ-1 オルソログは NO により酸化される. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋、2011.5.18.
23. 沼沢祥行、山浦千春、石原正一郎、新谷周三、山崎峰雄、天竺桂弘子、佐藤準一: 本邦初の TREM2 遺伝子変異による那須ハコラ病の一家系. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋、2011.5.20.
24. 佐藤準一、天竺桂弘子、石田剛、柳下三郎、陣内研二、二村直伸、小林道雄、豊島至、吉岡年明、榎本克彦、新井信隆、有馬邦正: 那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究. 第 52 回日本神経学会総会. 名古屋、2011.5.20.
25. 佐藤準一、天竺桂弘子、石田剛、柳下三郎、陣内研二、二村直伸、小林道雄、豊島至、吉岡年明、榎本克彦、新井信隆、有馬邦正: 那須ハコラ病脳ミクログリアの免疫組織化学的解析. 第 52 回日本神経病理学会総会. 京都、2011.6.4.
26. 佐藤準一: 神経難病の病態解明のための分子ネットワーク解析. Ingenuity Pathways Analysis ユーザーミーティング. 招待講演. 東京、2011.9.1.
27. 佐藤準一、天竺桂弘子、石田剛、有馬邦正: アルツハイマー病脳における GSAP の発現解析. 第 34 回日本神経科学大会. Neuro2011. 横浜、2011.9.15.
28. 佐藤準一、吉野隆、天竺桂弘子、杉山重夫、石井啓太郎、Seung U. Kim : FTY720 の SREBP2 活性化を介するヒトミクログリアのアポトーシス誘導. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 東京、2011.9.17.
29. 天竺桂弘子、嶋田透、伴野豊、三田和英、佐藤令一、佐藤準一: カイコ DJ-1 オルソログは NO により酸化される. 第 84 回日本生化学会大会. 京都、2011.9.22.
30. Satoh J, Tabunoki H: Molecular network analysis of microRNA targets suggests aberrant expression of cell cycle regulators in Alzheimer's disease brain. 日本バイオインフォマティクス学会 2011 年会. 神戸、2011.11.8.
31. 佐藤準一、吉野隆、天竺桂弘子、杉山重夫、石井啓太郎、Seung U. Kim: FTY720 は SREBP2 活性化を介してヒトミクログリアのアポトーシスを誘導する. 第 40 回日本免疫学会学術集会 幕張、2011.11.29.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他 なし

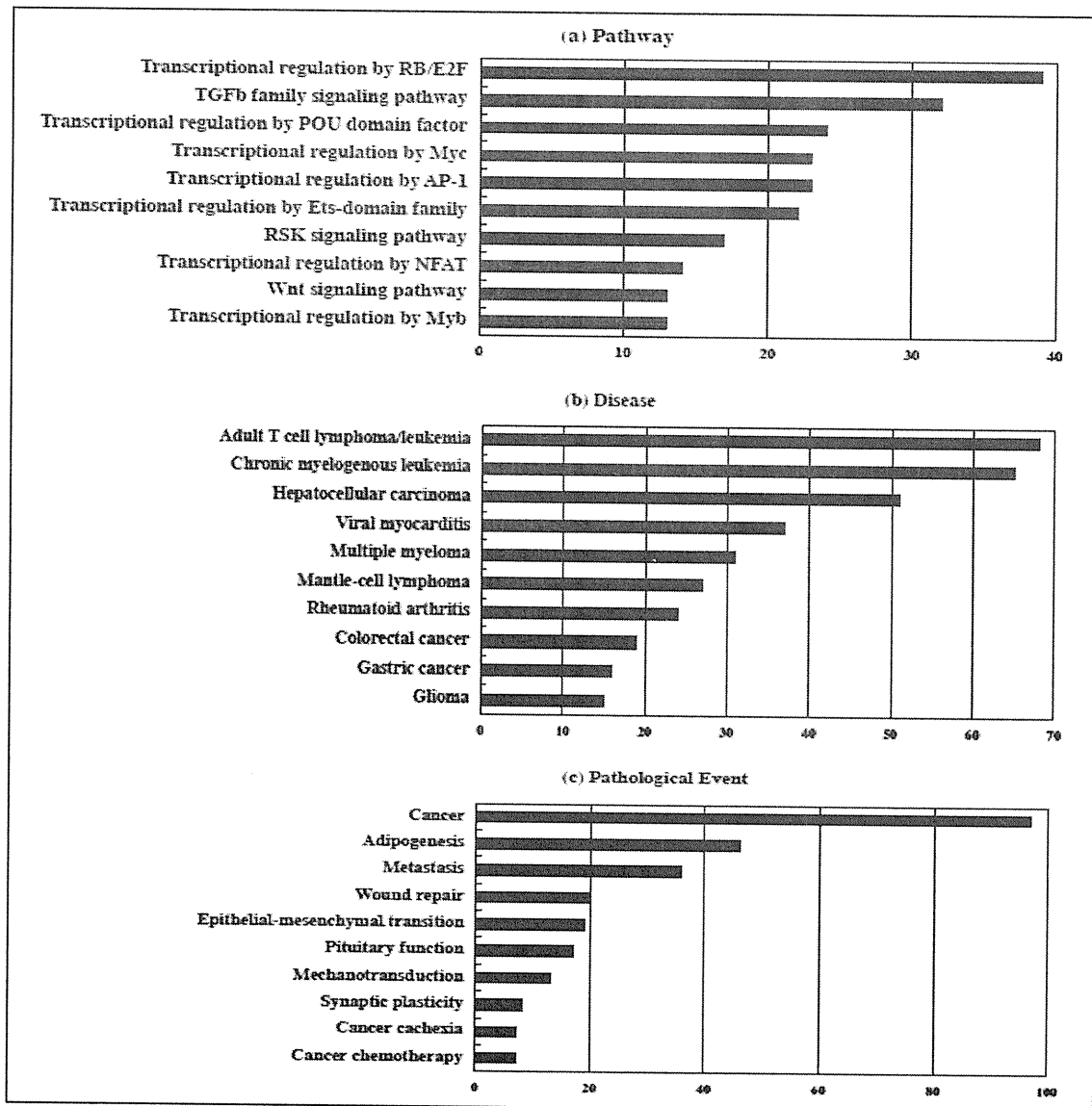


図 1. ヒト miRNA 標的遺伝子の網羅的分子ネットワークの集計. miRBase Release 16 の 1,223 種類のヒト miRNA に関して、Diana-microT は 273 種類の miRNA から miTGScore > 20 を満たす信頼性が高い標的遺伝子を予測した。そのうち 232 種類の miRNA に関しては KeyMolnet でネットワークを抽出することが出来た。Top 3 を集計すると、pathway は transcriptional regulation by RB/E2F, disease は adult T cell lymphoma/leukemia, pathological event は cancer と最も高い関連性を認めた。

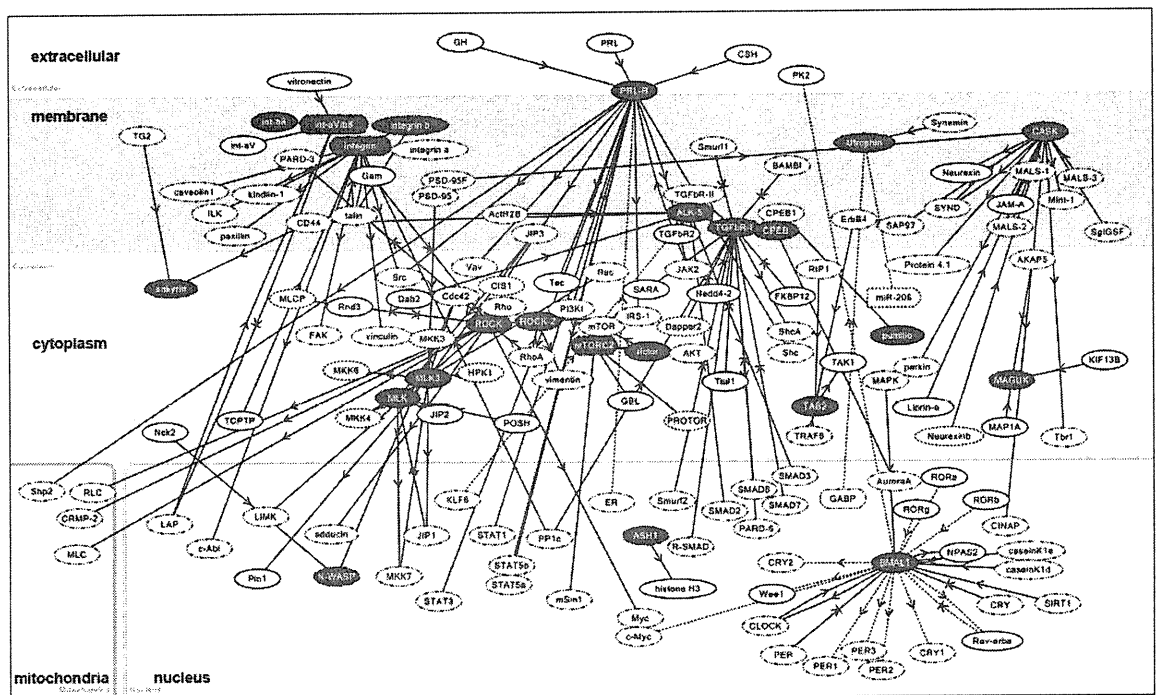


図 2. miR-143p target network. MS で発現上昇している miR-142-3p に関して Diana micro-T で予測した 22 標的遺伝子の分子ネットワークを KeyMolnet の周辺検索法で解析した。関連性が高い pathway として、Transcriptional regulation by CLOCK/BMAL1(score = 245.613, p = 1.68E-51) および Prolactin signaling pathway(score = 118.861, p = 1.66E-36)が示唆された。

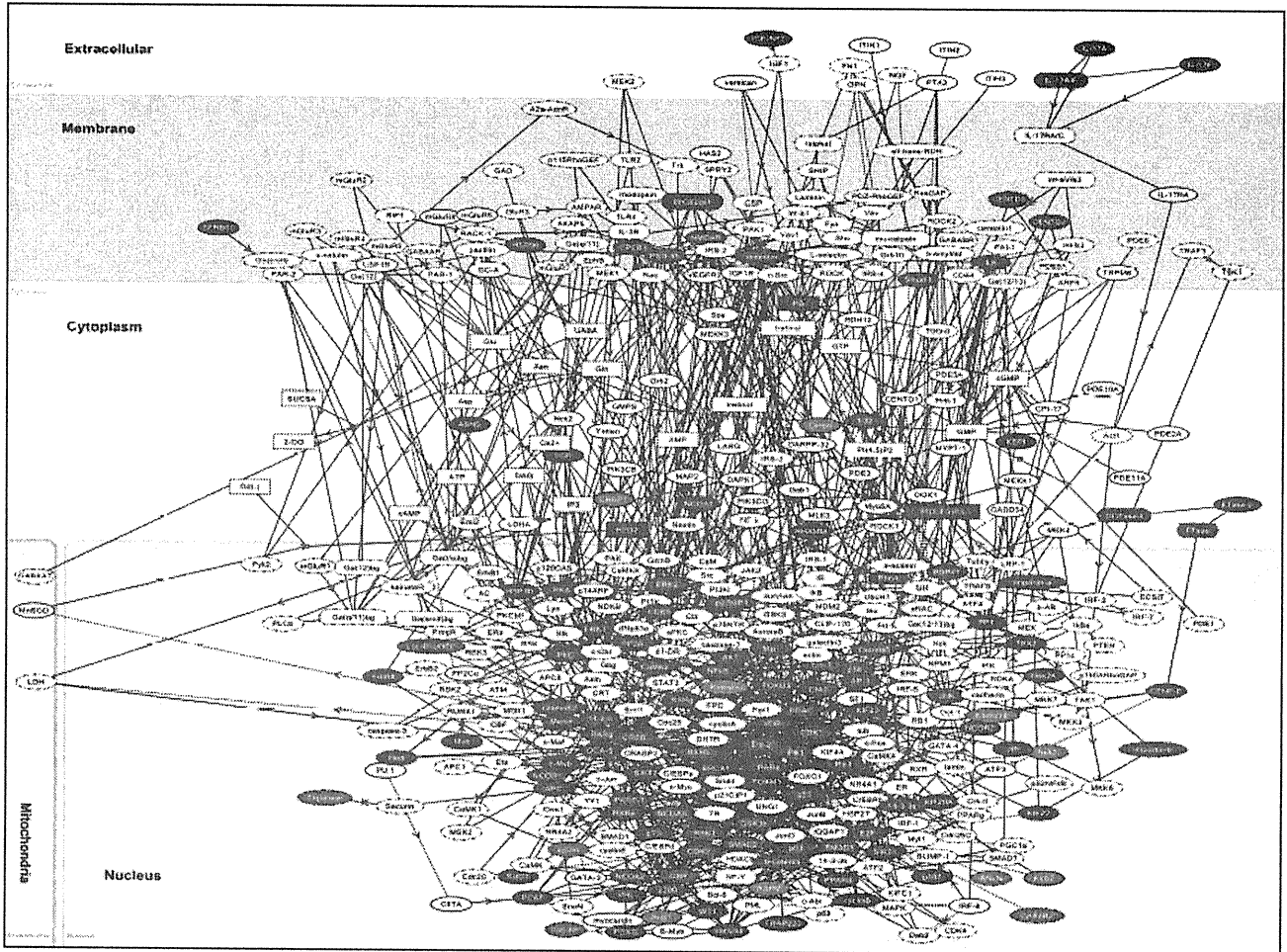


図 3. Th17 細胞分化関連 57 遺伝子の分子ネットワーク. KeyMolnet 共通上流検索法による Th17 細胞分化関連 57 遺伝子の分子ネットワークでは、455 分子と 1164 分子リレーションからなる複雑なネットワークが描出され、SMAD による発現調節 ($p = 3.063E-81$), PIN1 シグナル伝達系 ($p = 4.175E-45$), RXR による発現調節 ($p = 5.714E-42$), RAR による発現調節 ($p = 2.606E-39$)との関連性を認めた。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成21～23年度 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	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
佐藤和貴郎 山村 隆	多発性硬化症とTh17細胞	鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆	中外医学社.	2012
		Annual Review 神経2012	東京	253-260
山村 隆	脱髄疾患	江藤文夫, 飯島節	南江堂	2011
		神経内科学テキスト 改訂第3版	東京	211-218
Sato H	Molecular network analysis of target RNAs and interacting proteins of TDP-43, a causative gene for the neurodegenerative diseases ALS/FTLD.	Wu J	IGI Global	2011
		Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications	Pennsylvania	in press
Sato H	Human microRNA targetome indicates a specialized role of microRNAs in regulation of oncogenesis.	Azumi AS	Springer	2011
		Systems Biology and Cancer	Netherlands	in press
佐藤 準一	アクアポリン-4 (AQP-4).	山村隆	診断と治療社	2011
		多発性硬化症 (MS) 診療のすべて	東京	in press
佐藤 準一	多発性硬化症 (MS) の血液診断.	山村隆	診断と治療社	2011
		多発性硬化症 (MS) 診療のすべて	東京	in press
佐藤 準一	DNAマイクロアレイ.	山村隆	診断と治療社	2011
		多発性硬化症 (MS) 診療のすべて	東京	in press
佐藤 準一	網羅的遺伝子発現解析からみた病因・病態. 多発性硬化症の病態と診断. 病因・病態をめぐって.	辻省次・吉良潤一	中山書店	2011
		アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎	東京	in press
Sakuishi K, Miyake S, Yamamura T	Role of NK cells and Invariant NKT Cells in Multiple Sclerosis	Gramm U	Springer-Verlag	2010
		Molecular Basis of Multiple Sclerosis. The Immune System Series "Results and Problems in Cell Differentiation"	Heidelberg	127-147
荒浪利昌 山村 隆	多発性硬化症	松島綱治・西脇徹	朝倉書店	2009
		炎症再生医学事典	東京	216-218

平成21年度～23年度研究成果に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiba A, Mizuno M, Tomi C, Tajima R, Alloza I, di Penta A, <u>Yamamura T</u> , Koen Vandebroek, <u>Miyake S</u>	A 4-trifluoromethyl analogue of celecoxib inhibits arthritis by suppressing innate immune cell activation.	Arthritis Res Ther	14	R9 (Epub)	2012
<u>Miyake S</u>	Mind over cytokines: Crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems	Clin Exp Neuroimmunol	3	1-15	2012
Chiba A, Tajima R, Tomi C, Miyazaki Y, <u>Yamamura T</u> , <u>Miyake S</u>	Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and exacerbate disease in murine models of arthritis.	Arthritis Rheum	64(1)	153-161	2012
Chihara N, <u>Aranami T</u> , Sato W, Miyazaki Y, <u>Miyake S</u> , Okamoto T, Ogawa M, Toda T, <u>Yamamura T</u>	Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica.	Proc Natl Acad Sci USA	108	3701-06	2011
Sanvito L, Tomita A, Chihara N, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Gran B, <u>Aranami T</u> , <u>Yamamura T</u>	Increase of Ki-67+ natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with interferon- β and interferon- β combined with low-dose oral steroids	J. Neuroimmunol.	236(1-2)	111-7	2011
Miyazaki Y, <u>Miyake S</u> , Chiba A, Lantz O, <u>Yamamura T</u>	Mucosal-associated invariant T cells regulate Th1 response in multiple sclerosis.	Int Immunol	23	529-535	2011
Ichikawa D, Mizuno M, <u>Yamamura T</u> , <u>Miyake S</u>	GRAIL (Gene related to anergy in lymphocytes) regulates cytoskeletal reorganization through ubiquitination and degradation of Arp2/3 subunit 5 and coronin 1A.	J Biol Chem	286	43465-74	2011
Yoshino T, Tabunoki H, Sugiyama S, Ishii K, Kim SU, <u>Satoh J</u>	Non-phosphorylated FTY720 induces apoptosis of human microglia by activating SREBP2.	Cellular and Molecular Neurobiology	31 (7)	1009-1020	2011
<u>Satoh J</u> , Tabunoki H.	Comprehensive analysis of human microRNA target networks.	BioData Mining	4	e17	2011
<u>佐藤 準一</u>	神経変性と神経炎症の分子ネットワーク解析. 脳内免疫システム: 明らかになる神経疾患との関わり.	細胞工学	30 (10)	1028-1035	2011