

Vα19Jα33 の両者、DKO からは Vα14Jα18 のみの発現が確認でき (図 4)、それぞれの細胞は病巣局所で何らかの機能を発揮していることが推測された。

#### 4. 食餌誘導性肥満進展と MAIT 細胞

SFD 給餌マウスでは、体重は増加傾向 (SKO < DKO) を示したが、total-CHO, HDLC, triglyceride, ALT すべてにおいて差を認めなかった (SKO = DKO)。HFD 給餌マウスでは、体重・triglyceride・ALT において DKO で有意な増加傾向を示した。一方、動脈硬化症でより密接に関与すると考えられる total-CHO, HDLC に関しては両者間に差は認められなかった (SKO = DKO)。

ApoE WT の MR1<sup>+/+</sup>マウスに SFD 給餌で有意な差はなかったが、HFD 給餌群で有意に体重増加が多い結果であった (図 5 A a)。Jα18<sup>+/+</sup>マウスと MR1<sup>+/+</sup>マウスの 2 群間では統計学的有意差はなかったが、やはり MR1<sup>+/+</sup>マウスの平均体重が重い傾向が認められた (図 5 A b)。

組織像の解析では、HFD 給餌群において、HE 染色での肝細胞の空胞面積(脂肪滴)は WT マウスが MR1<sup>+/+</sup>マウスに比して、大きい傾向であった (図 5 B)。一方、内臓脂肪細胞の面積は、MR1<sup>+/+</sup>のが WT に比して有意に大で (図 5 C)、体重の結果に合致していた。

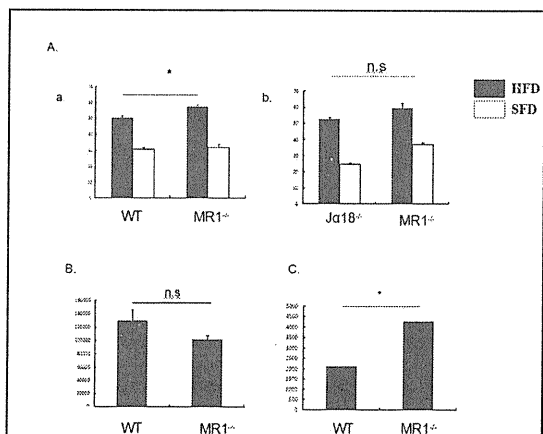


図 5. 体重比較と組織解析

A. 体重 (a. WT vs MR1<sup>+/+</sup>; b. Jα18<sup>+/+</sup> vs MR1<sup>+/+</sup>) B. 肝空胞(脂肪)の面積, C. 脂肪細胞面積 \**p* < 0.05

#### 5. 食餌誘導性肥満進展と CD1d 拘束性 NKT 細胞

同様に DIO と CD1d 拘束性 NKT 細胞の欠損の役割についてみると、HFD 給餌群において CD1d<sup>+/+</sup>マウスで、WT, Jα18<sup>+/+</sup>マウスに比して、体重が有意に少ないことが判明した (図 6 B)。HFD 給餌群の臓器重量は CD1d<sup>+/+</sup>マウスにおいて、肝重量・内臓脂肪・褐色脂肪重量いずれも有意に少なかった (図 6 C~E)。一方、SFD 給餌群においては、各群間に有意差は認められなかった (図 6)。

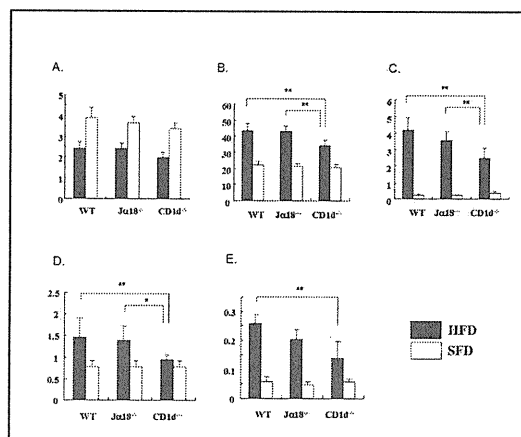


図 6. 各系統の体重・臓器重量の比較

A. 餌摂食量, B. 体重(臓器採取時), C. 内臓脂肪量, D. 肝重量, E. 褐色脂肪量

\**p* < 0.05; \*\* *p* < 0.01

#### 6. 各系統マウスの肝・脂肪の組織解析

HFD 給餌 CD1d<sup>+/+</sup>マウスでは、内臓脂肪細胞のサイズ (図 7 A, B), 肝臓の Oil-red-O 陽性領域(脂肪滴; 図 7 C)とも最も小さく、臓器重量比較の結果 (図 6) と一致していた。一方血清レプチン濃度は、各系統のマウス脂肪量に比例して、また血清 ALT も脂肪肝の程度に比例して、CD1d<sup>+/+</sup>マウスにおいて最も低値であった (図 7 D, E)。さらに肝単核球をリポ多糖で刺激した場合の IL-6, TNF-α も CD1d<sup>+/+</sup>で最も低値であった (図 7 F)。

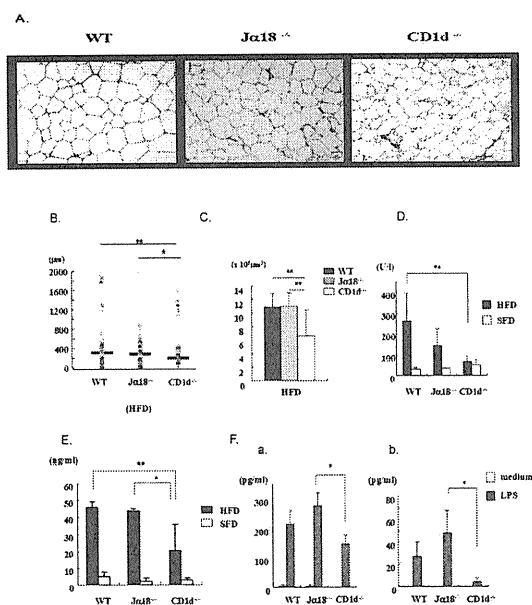


図 7. 組織解析

A.脂肪細胞の組織像(HFD 給餌、HE 染色),  
 B.周囲径, C.オイルレッド O 染色領域,  
 D.ALT, E.レプチン, F.サイトカイン (a. IL-6; b. TNF-α)

## 7. 各系統マウスの耐糖能・インスリン抵抗性比較

耐糖能試験は、SFD 給餌群では各系統で差を認めなかったが (図 8 A), HFD 給餌群

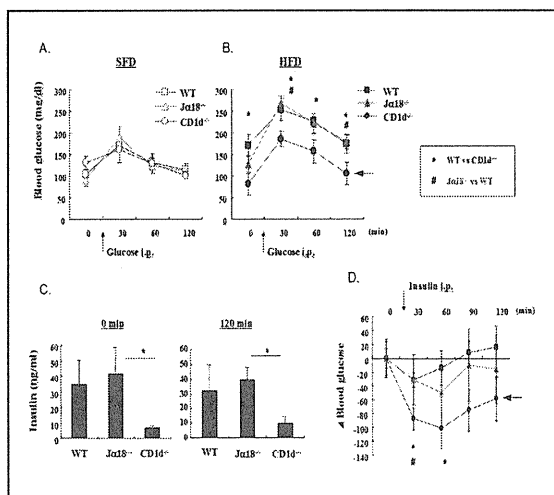


図 8. 耐糖能試験, インスリン耐性試験の結果  
 A. IPGTT (SFD), B. IPGTT (HFD)  
 C. インスリン値, D. ITT

では CD1d<sup>-/-</sup>マウスが WT, Jα18<sup>-/-</sup>マウスに比べ、糖負荷試験後の血糖上昇について最も低い血糖上昇を示し (図 8 B), インスリン基礎値・2 時間値も WT = Jα18<sup>-/-</sup> > CD1d<sup>-/-</sup>であった (図 8 C)。逆に、ITT では CD1d<sup>-/-</sup>が最も良好な血糖降下応答を示した (図 8 D)。

## D. 考察

動脈硬化症を自然発症する apoE KO マウス (SKO) と apoE と MR1 を二重欠損した DKO の 2 系統のマウスに SFD あるいは HFD を給餌した結果, DKO では SFD・HFD いずれの給餌でも SKO に比べて病巣面積が増大した。MR1 を欠損することで, 餌の種類に関係なく動脈硬化症の進展が加速されると考えられた。

標本作製のための採材時 13 週で, 脾臓と肝臓の NKT 細胞をフローサイトメトリーで解析すると, NKT 細胞の減少が観察された。このことは MR1 分子の欠損により何らかの原因で高脂血症環境下 (正常レベルでも) に CD1d 拘束性 NKT 細胞が活性化されたためと考えられた。したがって, 若齢マウスと成熟マウスで NKT 細胞亜群の割合, 特に両臓器での iNKT 細胞の CD69 陽性率, iNKT からのサイトカイン産生について, 経時変化を比較した。その結果, 若齢・成熟 DKO マウスともに NKT 細胞動態と呼応するように IFN-γ, IL-4 産生が増減していることが明らかとなった。すなわち, 若齢 DKO マウスで CD1d 拘束性 NKT 細胞の活性化が起こり始め, 週齢を重ねる経過で活性化が進行し, 成熟マウスでは活性化後に出来る機能低下が生じていることが推定された<sup>10)</sup>。MR1 の欠損による MAIT の欠損が, CD1d 拘束性 NKT 細胞の活性化を来し, 動脈硬化症の進展が促進された可能性が考えられる。すなわち, MAIT が iNKT 細胞の活性化を直接抑制している, あるいは APC を介して間接的に iNKT 活性化を抑制する, など様々な可能性が考えられる。このことは NKT 細胞を標的とした免疫制御を

考える上で重要な知見と思われる。その制御機構の応用は動脈硬化症だけでなく、広く免疫疾患・感染症などの治療標的となり得ると考えられる。

さらに、MAIT が直接動脈硬化病巣の進展をコントロールしている可能性もある。MAIT は IL-10 産生能が高く、神経炎症の抑制機能が見出されており、病巣進展の IL-10 を介した抑制は十分想定される。また成熟 DKO においては、 $\alpha$ -GC 刺激後の IL-10 が SKO に比して著しく低下しており、このことも動脈硬化促進性(内臓脂肪の炎症促進についても同様)に強く作用していると考えられる。いずれの可能性でも、SKO 動脈硬化症病巣内・外での iNKT・MAIT の相互作用を明らかにすることが今後の一つの課題である。

食餌誘導性肥満 (DIO) の系では、MR1<sup>+</sup>背景のマウスの体重増加の促進と、対する CD1d<sup>+</sup>マウスにおける抑制が認められたことは動脈硬化症や EAE の系と同様である。MR1<sup>+</sup>の系では、背景に apoE 欠損もあったが、その SFD 給餌では、血液生化学で total-CHO や HDLC に有意な差が認められず、HFD 給餌の DKO では triglyceride, ALT の 2 つのみが有意に増加していた。SFD 給餌では SKO と DKO の間で、これらの数値にも有意差は認められなかった。したがって、これらのマウスにおける動脈硬化症や肥満は単純な高脂血症・脂肪肝によるものではないことを意味している。

また CD1d 拘束性 NKT 細胞の DIO 進展に対する役割を考える上で CD1d<sup>+</sup>マウスで認められる進展抑制が、J $\alpha$ 18<sup>+</sup>では認められないことは、DIO には type II NKT が重要か、type II NKT で type I 機能が代替出来るなどの可能性が考えられた。type II NKT 細胞が濃縮されていると考えられる J $\alpha$ 18<sup>+</sup>肝単核球細胞により、CD1d<sup>+</sup>マウスに体重増加傾向や有意な耐糖能異常を移入が可能であったので<sup>11)</sup>、前者の可能

性が高いと考えている。したがって、今後は J $\alpha$ 18<sup>+</sup>に残存する NKT 細胞のレパトリーや認識リガンドの同定が必要である。また type II NKT 細胞は CD1d 拘束性 T 細胞の中にあつて、type I NKT 細胞と相互制御ループを形成しているとの研究もあり<sup>12)</sup>、type I/II/MAIT の 3 者間の関連を詳細に検討する必要もあると考えられる。このことから CD1d/MR1 の二重欠損や  $\beta$ 2m<sup>+</sup>マウスなどさらに広汎な自然リンパ球の欠損系における動脈硬化症や DIO を調べることにより、亜群間の相互作用を検討していく必要があると考えられる。

また、CD1d, MR1 などの非ペプチド性 (脂質) リガンド結合性 MHC class Ib 分子は脂肪組織の生理・病理機能に関連していると考えられ、ZAG 等も含めて今後検討したい (図 9)。

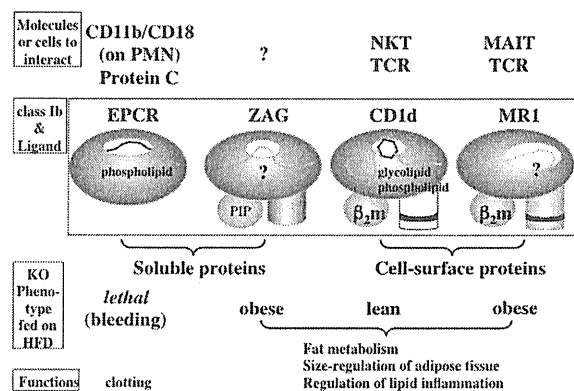


図 9 非ペプチド性 (脂質) リガンド結合性 class Ib 分子

中段に分子の模式図, 上段に相互作用する分子 (例えば CD1d/MR1 では TCR), 下段に KO の形質や機能を掲げた。KO では肥満あるいはヤセを示すことが興味深い。

## E. 結論

MR1 拘束性 NKT 細胞は、動脈硬化症・食餌誘導性肥満の両者に対し、抑制的に機能し、CD1d 拘束性 NKT 細胞は促進的に機能した。

References:

1. Nakai Y et al *Blood* **104**: 2051, 2004.

2. Tupin E et al *J Exp Med* **199**: 417, 2004.
3. Major AS et al *ATVB* **24**: 2351, 2004.
4. Aslanian AM et al *ATVB* **25**: 628, 2005.
5. VanderLaan PA et al *AJP* **170**:1100, 2007.
6. Rogers L et al *Cardiovasc Res* **78**:167, 2008.
7. Croxford JL et al *Nat Immunol* **7**: 987, 2006.
8. Keino H et al *Microbiol Immunol* **43**:577, 1999.
9. Shimamura M et al *Immunol Lett* **121**:38, 2008.
10. Wilson MT et al *PNAS* **100**: 10913-8, 2003.
11. Satoh M et al *PLoS ONE* (in press)
12. Terabe M et al *Trends Immunol* **28**: 491-6, 2007.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, and Onoé K. Selective regulation of interleukin-10 production via Janus kinase pathway in murine conventional dendritic cells. *Cell Immunol* **258**: 7-19, 2009.
2. Mukaigasa K, Maeno M, Fujii H, Hayashida S-i, Itoh M, Kobayashi M, Tochinai S, Hatta M, Iwabuchi K, Taira M, Onoé K and Izutsu Y. The keratin-related Ouroboros proteins function as immune antigens mediating tail regression in *Xenopus* metamorphosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**: 18309-14, 2009.
3. Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Miyazaki A, Kitamei H, Namba K-i, Yoshida K, Ohno S, Uede T, Onoé K, Iwabuchi K. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with small interfering RNA. *Exp Eye Res* **90** (1): 41-8, 2010.
4. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, Iwabuchi K, Onoe K, Tsutsui H. Natural killer T cells are involved in adipose tissue inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30**: 193-199, 2010.

5. Hirata N, Yanagawa Y, Satoh M, Ogura H, Ebihara T, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Seya T, Onoé K, Iwabuchi K. Dendritic cell-derived TNF- $\alpha$  is responsible for development of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells. *Cell Immunol* **261** (1): 37-41, 2010.
6. Iwata D, Kitaichi N, Ebihara A, Iwabuchi K, Yoshida K, Namba K, Ozaki M, Ohno S, Umezawa K, Yamashita K-i, Todo S, Ishida S, Onoé K. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inhibitor, Dehydroxymethyl-epoxyquinomicin (DHMEQ) ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**(4): 2077-84, 2010.
7. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. 2010. Dendritic cell differentiation with prostaglandin E<sub>2</sub> results in selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production. *Immunology* **131** (1): 67-76, 2010.
8. Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, Iwabuchi K, and Kasahara M. Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**(32): 14304-8, 2010.
9. Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, and Seya T. 2010. Identification of INAM, a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation. *J Exp Med* **207** (12): 2675-87, 2010.
10. Hirata N, Ogura H, Satoh M, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Onoe K, Iwabuchi K. The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  for interleukin-10 production by murine dendritic cells. *Cell Immunol* **266** (2): 165-71, 2011.
11. Kurotaki D, Kon S, Bae K, Ito K, Matsui Y, Nakayama Y, Kanayama M, Kimura C, Narita Y, Nishimura T, Iwabuchi K,

- Mack M, van Rooijen N, Sakaguchi S, Uede T, Morimoto J. CSF-1-dependent red pulp macrophages regulate CD4<sup>+</sup> T cell responses. *J Immunol* 186: 2229-37, 2011.
12. 岩濑和也: NKT細胞の分化と機能. 北里医学 2011; 41(2): 99-109.
  13. Tamauchi H, Amoh Y, Ito M, Terashima M, Masuzawa M, Habu S, Katsuoka K, Iwabuchi K. GATA-3 regulates contact hyperresponsiveness in a murine model of allergic dermatitis. *Immunobiol* (in press)
  14. Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Eshima K, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoe K, Iwabuchi K. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS ONE* (in press)
2. 学会発表
1. 岩濑和也. 「感染症に対する免疫応答の解明」『人獣共通感染症国際共同教育研究拠点の創成』北海道大学 GCOE プログラム Kick-off シンポジウム. 2009. 2.23 (於 札幌)
  2. Ogura H, Andoh Y, Iwabuchi K, Satoh M, Fujii S, Onoe K. A collaborative role of NK cells with NKT cells in the lipopolysaccharide-induced aggravation of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. The 5<sup>th</sup> Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
  3. Satoh M, Iwabuchi K, Ogura H, Onoe K. NKT cells control the volume of visceral fat in mice fed high fat diet (HFD). The 5<sup>th</sup> Intl. Symposium on CD1/NKT cells. 2009. 3. 24 (Kamakura, Japan)
  4. 岩濑和也. 「NKT 細胞の機能と生活習慣病の進展における役割」第 15 回福岡大学グローバル FU プログラムセミナー. 2009. 7.16 (於 福岡)
  5. 岩濑和也. ベーチェット病動物モデルの免疫異常解析と制御法の開発—オステオポンチン (OPN) 阻害と Th1/Th17 細胞誘導抑制メカニズム. 厚生労働科学研究 (難治性疾患克服研究事業) 平成 21 年度第 1 回ベーチェット病に関する調査研究班会議. 2009.7.24 (於 横浜)
  6. Obata Y, Iwabuchi K. Further characterization of NKT-cell hybridomas with invariant T-cell antigen receptor. The 1<sup>st</sup> International Young Researcher Seminar in Zoonosis Control. 2009. 8.19-21. (於 ニセコ)
  7. 佐藤 雅, 小倉 尚子, 安藤 康弘, 石森 直樹, 藤井 聡, 中山 俊憲, 谷口 克, Luc Van Kaer, 小野江 和則, 岩濑和也. 食事誘発性肥満における NKT 細胞の役割. 第 4 2 回北海道病理談話会. 2009. 9. 12 (於 札幌).
  8. 小倉尚子, 佐藤雅, 小野江和則, 岩濑和也. [ $\beta_2m^{+/+}$   $\rightarrow$   $Ldlr^{-/-}$ ]骨髄キメラマウスにおける動脈硬化病巣の進展. 第 4 2 回北海道病理談話会. 2009. 9. 12 (於 札幌).
  9. Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Saito Y, Kon S, Morimoto J, Ohno S, Ishida S, Uede T, and Onoe K. Administration of osteopontin small interfering RNA ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis model in mice. 第 9 回オステオポンチン研究会, 2009. 9.13 (於 札幌)
  10. 岩濑和也. 「生活習慣病の進展における

- NKT 細胞の役割」. ランチョンセミナー. シオノギ創薬イノベーションセンター. 2009. 11.11 (於 札幌)
11. Satoh M, Ogura H, Andoh, Ishimori N, Fujii S, Nakayama T, Taniguchi M, Van Kaer L, Onoé K, Iwabuchi K. Diet-induced obesity is suppressed in CD1d-deficient but not in invariant NKT cell-deficient mice. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (於 大阪)
  12. Ogura H, Satoh M, Van Kaer L, Nakayama T, Taniguchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Enhanced development of atherosclerosis in [ $\beta_2m^{-/-}$   $\rightarrow$  Ldlr $^{-/-}$ ] irradiation bone-marrow chimeras –possible involvement of innate T cell other than CD1d-restricted NKT cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 2 (於 大阪)
  13. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Noguchi M, Onoé K. JAK-PI3K pathway operates IL-10 production in murine dendritic cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (於 大阪)
  14. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on IL-23 production and ERK activity in conventional dendritic cells. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (於 大阪)
  15. Yanagawa Y, Iwabuchi K, Matsumoto M, Onoé K, Togashi H. Cooperative effects of IL-10 and IFN- $\gamma$  on dendritic cell functions. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 2009. 12. 4 (於 大阪)
  16. 岩渕和也・佐藤雅・小倉尚子・小野江和則・Susan Gilfillan, Luc Van Kaer・島村道夫・三宅幸子・山村隆. 生活習慣病マウスモデルにおける CD1d 拘束性と MR1 拘束性 NKT 細胞の異なる機能発現. 第 20 回 KTCC. 2010. 6. 5 (京都)
  17. Ogura H, Satoh M, Gilfillan S, Miyake S, Onoé K, Iwabuchi K. MR1-restricted NKT cells exhibit beneficial role for the development of atherosclerosis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).
  18. Satoh M, Ogura H, Andoh Y, Nakayama, Tanihuchi M, Onoé K, Iwabuchi K. Type II NKT cells operate diet-induced obesity. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 23 (Kobe).
  19. Hirata N, Yanagawa Y, Iwabuchi K, Satoh M, Ogura H, Seya T, Onoé K, Noguchi M. The role of dendritic cell-produced TNF- $\alpha$  in generation of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 24 (Kobe).
  20. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, Iwabuchi K. Selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production in dendritic cells differentiated with prostaglandin E<sub>2</sub>. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 25 (Kobe).
  21. Iwabuchi K, Iwata D, Kitamura M, Kitaichi N, Kon S, Kitamei H, Namba K, Yoshida K, Ishida S, Ohno S, Rittling SR, Denhardt DT, Uede T, Onoé K. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by blockade of osteopontin with antibody or small interfering RNA. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology 2010. 8. 27 (Kobe).
- G. 知的財産権の出願、登録状況  
なし

### 多発性硬化症の MRI・SPECT を用いた定量的解析に関する研究

研究分担者 小川 雅文 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科医長  
研究協力者 佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部長

#### 研究要旨

多発性硬化症(MS)の病態をMRIや脳血流SPECTを用い定量的に評価した。臨床で通常撮影されるMRI画像を用い自動解析ソフトQbrainで頭蓋内容積、脳脊髄液、脳容積、T2高信号病巣容積を算出、ECD-SPECTで平均脳血流を測定した。MS患者22人(男性9人、女性13人、年齢 $46.2 \pm 16.3$ 歳、視神経脊髄炎と診断された例は除外、全例で抗アクアポリン4抗体陰性を確認)を対象としたMRIとECD-SPECTを用いた検討では、平均脳血流量と有意に相関したものは年齢、MMSE、脳脊髄液のみで、罹病期間やEDSS、頭蓋内容積、脳容積、T2高信号病巣容積とは相関しなかった。T2高信号病巣と相関しないことより白質病変だけでなくMRIでは描出されにくいとされる大脳皮質病変が脳血流低下に影響している可能性も考えられた。さらにQbrainによる測定が病気の進行についても使用できるか検討するためMRIを経時的に撮影したMS患者14人(男性4人、女性10人、年齢 $52.0 \pm 14.8$ 歳、MRI撮影間隔は $17.5 \pm 6.8$ ヶ月)について検討した。頭蓋内容積は2回の測定間で有意差はなく2回目の測定値の変動は一回目の測定値の $1.9 \pm 1.6\%$ だった。脳容積を頭蓋内容積で除した値を用い2回の測定での萎縮の変化を検討したところ5%以上の萎縮をみた例は4人だったがEDSSが悪化していたのは1例のみだった。T2高信号病巣容積を頭蓋内容積で除した値を多発性硬化症病巣容積の指標として変化を検討すると増加例、ほぼ不変例、減少例にわかれた。増加例3人のうちEDSSが悪化していたのは2例であった。Qbrainを用いたMRIの定量的評価や脳血流SPECTによる評価は臨床症状による評価とともに客観的な指標として重要であり再発予防を目的とする薬物治療の有効性判定にも使用できると考えた。

#### A. 研究目的

多発性硬化症(MS)の病態評価や再発予防治療の効果判定には臨床症状とともにMRI画像が広く使用されている。MRIはMSにとって大変重要な検査であることはいままでもないがMSの大脳皮質病変の描出はやや困難である。さらに通常の撮影方法では脳の形態情報のみしかえられず脳の機能評価は難しい。一方脳血流SPECTは定量ができれば全脳あるいは局所の脳血流量が算出でき機能画像として用いる

ことができる。

我々は、Qbrainという軸位断のFLAIRとT2強調画像から自動的に容積を測定できるソフトを用いMRIを定量的に評価するとともに脳血流SPECTについても検討しMSの病態を客観的に評価できないか検討した。

#### B. 研究方法

まず、臨床で通常撮影されるMRI画像を用い自動解析ソフトQbrainで頭蓋内容

積、脳脊髄液、脳容積、T2 高信号病巣容積を算出、同じ患者で ECD-SPECT を撮影し平均脳血流量を測定した。症例の年齢、MMSE、罹病期間、EDSS との相関も検討した。患者は当院で MS と臨床診断された患者で、視神経脊髄炎と診断された例は除外、全例で抗アクアポリン 4 抗体陰性を確認、さらに MS 以外の病変を MRI で検出した例は除外した。

次に当院で MS と臨床診断され視神経脊髄炎を除外診断した患者で Qbrain が使用可能な MRI を 6 ヶ月以上の期間をあけて 2 回撮影した症例を対象に軸位断像の T2 強調画像と FLAIR 画像から Qbrain にて頭蓋内容積、脳脊髄液、脳容積、T2 高信号病巣容積を自動算出し 1 回目と 2 回目の測定値の変化および各症例の EDSS の変化との関係について検討した。今回は局所の脳血流量の検討は行わなかった。

統計は群間の有意差については分散分析を用いた。平均脳血流量と各臨床データ及び MR データとの相関には回帰分析をおこなった。その後、ステップ・ワイズ回帰も用いた。すべて危険率 5% 以下を有意とした。

なお今回の検討は後ろ向きの調査であり、介入は一切なく、疫学的な調査である。

### C. 研究結果

最初の脳血流量検査の対象となったのは 22 人(男性 9 人、女性 13 人、年齢  $46.2 \pm 16.3$  歳)、罹病期間  $8.8 \pm 8.0$  年(1~30 年)重症度(EDSS)、Mini Mental Scale (MMSE)  $25.9 \pm 4.1$  点(30 点満点) EDSS  $3.7 \pm 2.3$  であった。平均脳血流量は  $41.62 \pm 4.04$  (ml/100g/min)、頭蓋内容積は  $1392.9 \pm 108.1$  (ml)、脳脊髄液  $257.4 \pm 102.0$  (ml)、脳容積  $1135.5 \pm 112.7$  (ml)、T2 高信号病巣  $11.56 \pm 11.5$  (ml) だった。平均脳血流量と有意に相関したものは年齢、MMSE、脳脊髄液のみでそれ以外のものとは相関しなかった。ステップ・ワイズ回帰分析では平均脳血流量を独立変数として検討した

が採用された変数はなかった。

次に経時的な MR の検討の対象となったのは 14 人、男性 4 人、女性 10 人、年齢は  $52.0 \pm 14.8$  歳、MRI 撮影間隔は  $17.5 \pm 6.8$  ヶ月だった。2 回の MRI 撮影期間中に EDSS が悪化したものは 3 人、不変が 11 人だった。経時変化がないと考えられる頭蓋内容積は 1 回目撮影時  $1398.8 \pm 111.8$  ml、2 回目撮影時  $1417.3 \pm 127.3$  ml で 2 回の測定間に統計的には有意差なく患者ごとの 2 回目の測定値の変動は 1 回目の測定値の  $1.9 \pm 1.6\%$  だった。脳容積を頭蓋内容積で除した値を用い 2 回の測定での萎縮の変化を検討したところ 5% 以上の萎縮をみた例は 4 例だったがそのうち EDSS が悪化していたのは 1 例のみだった。T2 高信号病巣容積を頭蓋内容積で除した値を多発性硬化症病巣容積の指標として変化を検討すると増加例、ほぼ不変例、減少例にわかれた。増加例 3 人のうち EDSS が悪化していたのは 2 例であった。

### D. 考察

平均脳血流量と相関したものは年齢、MMSE、脳脊髄液のみであった。年齢は加齢による脳血流量低下が関与している可能性もある。MMSE と脳血流量が有意に相関していることから MS の脳血流量は大脳全体の機能のある程度表しているといえる。

一方脳血流量は T2 高信号域の容積とは相関しなかった。MS の脳血流量の低下は白質病変のみが原因でなく大脳皮質病変や脳萎縮も原因となっている可能性がある。日常生活能力である EDSS と脳血流量が相関しなかったのは脊髄や視神経炎によっても EDSS が悪化するので大脳の機能障害のみで EDSS が影響されるわけではないことを反映しているかもしれない。

次に Qbrain を用いた経時的な検討では間隔をあけた 2 回の頭蓋内容積測定間に有意差がなく各症例ごとに検討しても 2% 程度の誤差しか生じていないことから複数回の測定による容積変化の検討にも Qbrain は十分使用できると考えた。



脳萎縮の検討では 14 例中 4 例に 5%以上の萎縮をみた。しかしこの 4 例の中で EDSS が悪化しているものは 1 例のみで他の 3 例は EDSS 以外にも再発もあまりなく臨床的には比較的小ちついた経過をしめしていた。

T2 高信号病巣の検討では容積増加例以外に不変例と減少例がみられた。多発性硬化症病巣は経過で消退することもあるので減少例はそのような病巣を反映していると思われる。増加例は一回以上の再発による病巣の出現を示唆しているが病巣容積が増加しても必ずしも EDSS 等の臨床症状が悪化するわけではなかった。

多発性硬化症の治療は再発をいかに抑制することにより病状進行を遅らせるかにあるが臨床徴候や EDSS をはじめとするスケール以外に今回のような脳血流 SPECT や MRI を用いた定量的な脳血流量や病巣容積、脳萎縮のフォローは客観的な評価となるため病気の進行度合いや薬剤をはじめとする様々な介入の効果判定に非常に有用であると思われた。

#### E. 結論

脳血流 SPECT を用いた脳血流測定や Qbrain を用いた MRI の定量的評価は多発性硬化症患者の病態の検討に有用であり再発予防の治療判定効果に十分使用できると考えられた。

#### F. 研究発表

なし

#### 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

特記すべきことなし

## 多発性硬化症のMRによる定量的解析に関する研究

研究分担者 佐藤 典子 国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部 部長  
研究協力者 小川 雅文 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 医長  
研究協力者 岡本 智子 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 医長  
研究協力者 太田 深秀 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部  
室長

### 研究要旨

現在多発性硬化症（MS）の病変評価に、MS病変の自動定量ソフトQBrainを用いて、日常診療の撮像で測定することが可能であるかどうかを検討した。また非侵襲的に脳血流を測定する新しい手法Arterial Spin Labeling(ASL)法を用いて、MSにおける画像データ、および臨床データとの相関を評価した。結果はEDSSはT2高信号病変と、一方MMSEは脳容積が相関を認め、MS病変と重症度が、また認知症の度合いと脳萎縮とに関連が見られた。またASLでは右有意にびまん性に皮質領域の血流低下を認めたほか、視床、尾状核、後部帯状回などの領域で血流低下を認めた。右有意にびまん性に皮質領域の血流と全脳白質病変容積に関連を認めたほか、視床や後部帯状回などの領域で白質病変と血流との間に負の関連を認めた。Qbrainは完全自動でなく手動の作業が多少必要になるものの、比較的容易にかつ客観的に脳容積や病変部位等を日常診療の撮像で測定することが可能であり、またASLを用いた脳灌流画像であれば皮質機能も含めた評価が可能であると思われる、今後この手法は有力な客観的な評価手段になると思われる。新薬などの介入による、MS再発予防効果をみる方法としてはこのソフトを使用したMRIの定量的解析がひとつの有力な手段であると思われる。

### A. 研究目的

現在多発性硬化症（MS）の病変評価には客観的なMRI画像が使用されており、その画像の占める役割は大きい。まずMS病変を描出して画像評価をすることが必要であるが、MS病変の自動定量ソフトQBrainを用いて、日常診療の撮像で測定することが可能であるかどうかを検討する。また今までMS患者において脳血流の評価はほとんど行われてこなかったが、近年非侵襲的に脳血流を測定する手法Arterial Spin Labeling(ASL)法が可能となったので、その手法を用いて、多発性硬化症における画像データ、および臨床データとの相関を評価する。そしてこれらの撮影法や解析手法が今後導入される

治験薬の効果判定に有用かどうかを検討した。

### B. 研究方法

ルーチンの撮像（軸位断のT2WIとFLAIR）によって脳と病変の体積を自動算出するソフトQBrainを用いて検討した。対象は当院で多発性硬化症と臨床診断された22人で、年齢、罹病期間、重症度（EDSS）とMini Mental Scale（MMSE）を評価し、QBrainにて頭蓋内容積、脳脊髄液、脳容積、T2高信号病巣容積を自動算出した。各臨床データとMRデータとの相関には回帰分析をおこなった。MRIを用いた脳血流の評価は、多発性硬化症患者9例と年齢、性別をマッチさせた

健常者 16 名を対象とし、Pseudo-continuous arterial spin labeling (PCASL)にて ASL 撮影を行った。撮影されたデータは Matlab で起動する ASL toolbox を用いて解析を行った。またその他に 3DT1WI の volume data や T2WI, FLAIR も同時に撮影し、脳の容積や白質病変との相関も評価した。

### C. 研究結果

ルーチンの撮影法は軸位断 T2WI, T1WI, FLAIR 矢状断 FLAIR で 20 分ほどで撮影可能であった。QBrain を用いて T2 高信号域と各臨床データやその他の容積の相関を検討したところ、EDSS と有意に相関 ( $p < 0.01$ ) し、脳脊髄液容積とは相関の傾向を認め ( $p = 0.055$ )、年齢や罹病期間、MMSE、脳容積とは相関なかった。脳容積と各データとの相関は、MMSE は相関の傾向 ( $p = 0.055$ )、脳脊髄液容積と頭蓋容積は相関が強く、EDSS とは相関はなし。脳脊髄液と各データとの相関は、MMSE とは有意に相関 ( $p = 0.02$ ) し、EDSS とは相関しなかった。

ASL においては良好な大脳皮質の脳血流画像を撮影することができた。MS 群では健常群と比較し、右有意にびまん性に皮質領域の血流低下を認めた他、視床、尾状核、後部帯状回などの領域で血流低下を認めた。右有意にびまん性に皮質領域の血流と全脳白質病変容量に関連を認めたほか、視床や後部帯状回などの領域で白質病変と血流との間に負の関連を認めた。

### D. 考察

Qbrain での容積測定は、完全自動でなく手動の作業が多少必要になるものの、比較的容易にかつ客観的に脳容積、脳脊髄液容積、T2 高信号域の測定することが可能であった。EDSS (日常生活能力) は MS 病変 (T2 高信号病変) と、一方 MMSE は脳容積 (脳萎縮) が相関した。

また ASL で大脳皮質の評価で右優位に結果がでたのは、今回対象となった患者で、

右側に病変を有している被検者が偶然多かったためと推測される。今回の検査で視床が血流低下と白質病変との相関を認めたが、過去の SPECT の報告で血流低下が指摘されており、この新しい手法でもそれを支持する結果が得られた。多発性硬化症の評価は MRI による白質病巣や脳萎縮の評価が主なものであるが通常の撮影方法では大脳皮質病変は描出されにくく問題となっている。脳灌流画像であれば皮質機能も含めた評価が可能であると思われる。

### E. 結論

Qbrain は通常の臨床撮影で様々な有用な評価を行えることが示された。また MRI を用いた ASL 法による脳灌流画像撮影は短時間で可能で被爆も侵襲性もなく多発性硬化症患者の脳機能評価に大変有用である。今後新薬などの介入による、MS 再発予防効果をみる方法としては MRI の定量的解析がひとつの有力な手段である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T: Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. Am J Neuroradiol. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 2) Ota M, Nemoto K, Sato N, Mizukami K, Yamashita F, Asada T: Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders. Int J Geriatr Psychiatry. 26(9): 886-92, Sep, 2011.
- 3) Adachi Y, Sato N, Okamoto T, et al:

Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient  
Neuroradiology. 53(1): 3-11, Jan, 2011.

4) Nakata Y, Sato N, Masumoto T, et al:  
Parasellar T2-dark sign on MRI in patients with lymphocytic hypophysitis. Am J Neuroradiol. 31(10): 1944-1950, Nov, 2010.

5) Yagi A, Sato N, Takahashi A, et al:  
Added value of contrast-enhanced CISS imaging in relation to conventional MR images for the evaluation of intracavernous cranial nerve lesions.  
Neuroradiology. 52: 1101-1109, Apr, 2010.

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

特記すべきことなし

### 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	編集：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
Satoh I	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
Satoh I	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	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
Kazuya Iwabuchi, Yoshiki Yanagawa, Keita Minami, Kazuomi Mizuuchi, Masanori Maeda, Hisako Ogura, Masashi Satoh, Fumie Hayashi, Yoshikuni Obata, Noriko Ikeda, Daiju Iwata, Noriyuki Hirata, Chikako Iwabuchi, Kazunori Onoe	Differential Enhancement of T Helper Type 1 (Th1)/Th2 Cytokine Production by Natural Killer T Cells Through Negative Feedback Regulation with Cytokine-conditioned Dendritic Cells	Masashi Emoto	Bentham Science Publishers, Ltd.	2010
		Current Immunology Review		78-87
中林哲夫	向精神薬の治験の進め方 -抗うつ薬の臨床試験を中心に-	樋口 輝彦・不安・抑うつ臨床研究会	日本評論社	2010
		向精神薬開発の現状と課題	東京	41-52

## 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
Miyake S	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, Yamamura T, Miyake S	Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and exacerbate disease in murine models of arthritis.	Arthritis Rheum	64	153-161	2012
Chiba A, Mizuno M, Tomi C, Tajima R, Alloza I, di Penta A, Yamamura T, Koen Vandenbroeck, Miyake S	A 4-trifluoromethyl analogue of celecoxib inhibits arthritis by suppressing innate immune cell activation.	Arthritis Res Ther	14	R9 (Epub)	2012
Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T	Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease.	Am J Neuroradiol.	Feb 2.	[Epub ahead of print]	2012
Satoh M, Andoh Y, Clingan CS, Ogura H, Fujii S, Eshima K, Nakayama T, Taniguchi M, Hirata N, Ishimori N, Tsutsui H, Onoe K, Iwabuchi K.	Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance.	PLoS ONE	7(2)	e30568	2012
Tamauchi H, Amoh Y, Ito M, Terashima M, Masuzawa M, Habu S, Katsuoka K, Iwabuchi K	GATA-3 regulates contact hyperresponsiveness in a murine model of allergic dermatitis	Immunobiol			in press
Norio Chihara, Toshimasa Aranami, Wakiro Sato, Yusei Miyazaki, Sachiko Miyake, Tomoko Okamoto, Masafumi Ogawa, Tatsushi Toda and Takashi Yamamura.	Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	108(9)	3701-6	2011
Sanvito L, Tomita A, Chihara N, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Gran B, Aranami T, Yamamura T	Increase of Ki-67+ natural killer cells in multiple sclerosis patients treated with interferon- $\beta$ and interferon- $\beta$ combined with low-dose oral steroids.	J Neuroimmunol	236	111-117	2011
Miyazaki Y, Miyake S, Chiba A, Lantz O, Yamamura T	Mucosal-associated invariant T cells regulate Th1 response in multiple sclerosis.	Int Immunol	23	529-535	2011

Ichikawa D, Mizuno M, <u>Yamamura T, 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
Hirata N, Yanagawa y, Ogura H, Satoh M, Noguchi M, Matsumoto M, Togashi H, Onoe K, <u>Iwabuchi K</u>	The role of tumor necrosis factor- $\alpha$ for interleukin-10 production by murine dendritic cells	Cell Immunol	266 (2)	165-171	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
Ota M, Nemoto K, <u>Sato N.</u> Mizukami K, Yamashita F, Asada T	Relationship between white matter T2 hyperintensity and cortical volume changes on magnetic resonance imaging in healthy elders.	Int J Geriatr Psychiatry.	26(9)	886-92	2011
Adachi Y, <u>Sato N.</u> Okamoto T, Sasaki M, Komaki H, Yamashita F, Kida J, Takahashi T, Matsuda H	Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient.	Neuroradiology.	53(1)	3-11	2011
Tabunoki H, Ode H, Banno Y, Katsuma S, Shimada T, Mita K, Yamamoto K, Sato R, Ishii-Nozawa R, <u>Satoh J.</u>	BmDJ-1 is a key regulator of oxidative modification in the development of the silkworm, <i>Bombyx mori</i> .	PLoS One	6 (3)	e17683	2011
<u>Satoh J.</u> , Tabunoki H.	Comprehensive analysis of human microRNA target networks.	BioData Mining	4	e17	2011
荒浪利昌	多発性硬化症・視神経脊髄炎に対する免疫療法	細胞工学	30(10)	1060-1063	2011
岩淵和也	ナチュラルキラーT細胞の分化と機能	北里医学	41(2)	99-109	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
<u>佐藤準一</u>	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
Chang, Y-J., H. Y. Kim, L. A. Albacker, H.-H. Lee, N. Baumgarth, S. Akira, P. Savage, S. Endo, <u>T. Yamamura</u> , J. Maaskant, N. Kitano, A. Singh, A. Bhatt, G. Besra, P. van den Elzen, B. Appelmelk, R. W. Franck, G. Chen, R. DeKruyff, M. Shimamura, P. Illarionov, and D. Umetsu	Influenza infection in suckling mice expands an NKT cell subset that protects mice against airway hyperreactivity	J. Clin. Invest.	121	57-69	2011



Noto D, Takahashi K, <u>Miyake S</u> , Yamada M	In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells.	Eur J Neurosci	31	1155-63	2010
Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Hori S, Andoh Y, Fujii S, <u>Iwabuchi K</u> , Onoe K, and Tsutsui H	Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice	Arterioscler Thromb Vasc Biol	30	193-199	2010
Hayashi F, Yanagawa Y, Onoé K, <u>Iwabuchi K</u>	Dendritic cell differentiation with prostaglandin E2 results in selective attenuation of the ERK pathway and decreased interleukin-23 production	Immunology	131(1)	67-76	2010
Kasamatsu J, Sutoh Y, Fugo K, Otsuka N, <u>Iwabuchi K</u> , Kasahara M	Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey	Proc Natl Acad Sci USA	107(32)	14304-8	2010
Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, <u>Iwabuchi K</u> , Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, and Seya T	Identification of INAM, a polyI:C-inducible membrane protein, that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation	J Exp Med	207 (12)	2675-87	2010
Saitoh Y, <u>Ogawa M</u> , Naito Y, Komatsuzaki Y, Tagaya H, Arima K, Tamaoka A, Kitamoto T, Murata M.	Discordant clinicopathologic phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia.	Neurology	74	86-89	2010
<u>Satoh J</u> , 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
<u>Satoh J</u> .	Bioinformatics approach to identifying molecular biomarkers and networks in multiple sclerosis.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	1 (3)	127-140	2010
Shiina Y, Arima K, Tabunoki H, <u>Satoh J</u> .	TDP-43 dimerizes in human cells in culture.	Cellular and Molecular Neurobiology	30 (4)	641-652	2010
Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, Arima K, Saito Y, Ishida T, <u>Satoh J</u> .	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
Nakata Y, <u>Sato N</u> , Masumoto T, Mori H, Akai H, Nobusawa H, Adachi Y, Oba H, Ohtomo K	Parasellar T2-dark sign on MRI in patients with lymphocytic hypophysitis.	Am J Neuroradiol.	31(10)	1944-1950	2010

Yagi A, Sato N, Takahashi A, Morita H, Amanuma M, Endo K, Takeuchi K	Added value of contrast-enhanced CISS imaging in relation to conventional MR images for the evaluation of intracavernous cranial nerve lesions.	Neuroradiology.	52	1101-1109	2010
富田敦子, 荒浪利昌, 山村隆	MSの免疫病態のトピックス	Brain Medical	22	25-30	2010
荒浪利昌, 山村隆	Th17細胞のケモカインレセプターの発現	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	4	28-32	2010
荒浪利昌, 山村隆	炎症とT細胞サブセット	治療学	44	11-13	2010
荒浪利昌, 山村隆	多発性硬化症における $\alpha$ B-crystallinとosteopontinの関与	臨床免疫・アレルギー科	55	223-228	2010
太木伸司	核内受容体を標的としたTh17細胞制御と自己免疫疾患	生化学(日本生化学会編)	82	745-750	2010
太木伸司	多発性硬化症の病態解析から新規治療法の開発	ファルマシア(日本薬学会編)	46	745-749	2010
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
吉村 元, 太木 伸司	Ustekinumabの有効性と疾患	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	4	57-60	2010
千原典夫, 山村 隆	神経疾患と炎症-多発性硬化症を中心に-	最新医学	65	2390-2395	2010
能登大介, 山村 隆	免疫性神経疾患の免疫学	内科	105	756-761	2010
三宅幸子, 山村 隆	NKT細胞と多発性硬化症	Mebio	27	94-101	2010
Miyake S, Yamamura T	Ghrelin: friend or foe for neuroinflammation.	Deicov Med	8	64-67	2009
Christian Klemann, Benjamin JE Raveney, Anna K Klemann, Tomoko Ozawa, Stephan von Hörsten, Koichi Shudo, Shinji Oki, Takashi Yamamura	Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates EAE	Am. J. Pathol.	174	2234-45	2009
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.	181	2859-2866	2009
Christian Klemann., Benjamin JE Raveney, Shinji Oki, Takashi Yamamura	Retinoid signals and Th17-mediated pathology	Jpn. J. Clin. Immunol.	32	20-28	2009
Croxford J.L, Yamamura T	Back to the future for multiple sclerosis therapy: focus on current and emerging disease-modifying therapeutic strategies.	Immunotherapy	1	403-423	2009

Fujita M, Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, <u>Yamamura T</u> , <u>Miyake S</u>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism.	Ame J P	175	1116-23	2009
<u>Shinji Oki</u> , Takashi Yamamura	Identification of a possible therapeutic target through pathogenic T cell analysis of multiple sclerosis.	Jpn. J. Clin. Immunol.	32	214-222	2009
<u>Satoh J</u> , Tabunoki H, <u>Yamamura T</u> .	Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome.	Multiple Sclerosis	15 (5)	531-541	2009
<u>Satoh J</u> , 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
<u>Satoh J</u> , 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
Obayashi S, Tabunoki H, Kim SU, <u>Satoh J</u> .	Gene expression profiling of human neural progenitor cells following the serum-induced astrocyte differentiation.	Cellular and Molecular Neurobiology	29 (3)	423-438	2009
<u>佐藤 準一</u>	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

## IV. 研究成果の刊行物・別刷