

2014/5016B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

多発性硬化症の新規免疫修飾薬を
検証する医師主導治験
(H24-難治等(難)一般-007)

平成24年度～平成26年度 総合研究報告書

研究代表者 山 村 隆

平成27年（2015年）3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験

（H24-難治等（難）一般-007）

平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 山村 隆

平成 27 年（2015 年）3 月

目 次

I. 総合研究報告	
■多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験 山村 隆	1
II. 分担総合研究報告	
■OCH-NCNP1 医師主導治験の支援に関する研究 中村治雅・鈴木麻衣子・立石智則・福田昂一	7
■免疫修飾薬 OCH 医師主導治験におけるバイオマーカー解析 三宅幸子	10
■慢性炎症性脱髄性多発神経炎の病態と治療に関する研究 佐藤和貴郎	17
■多発性硬化症発症の分子メカニズムを探る 佐藤準一	19
■MRI を用いた多発性硬化症と視神経脊髄炎関連疾患に関する研究 佐藤典子	29
■動物モデルを用いた MS 病態の多様性に関する基礎研究 大木伸司	34
■多発性硬化症患者群の腸内細菌叢に関する研究 服部正平	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

総合研究報告

多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験

研究代表者 山村 隆 (独) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 部長

研究要旨

免疫修飾薬 OCH を多発性硬化症の治療薬として実用化するために、本研究では国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院において医師主導治験を実施し、NCNP 神経研究所では薬効評価とバイオマーカー探索を行った。STEP1 試験では 15 名の健常者に対し、OCH を投与し、大きな副作用は認められず、無事試験を終了した。MS 患者対象の STEP2 試験を平成 26 年 3 月より開始し、これまで、2 名の患者に対し OCH の週 1 回 13 週投与を完了した。バイオマーカー解析では、OCH の経口投与により、末梢血 T 細胞中の GM-CSF 産生分画が減少するなど、NKT 細胞リガンドの経口投与により、全身の免疫系に修飾を及ぼすことが示唆されるなど、今後の開発促進につながる所見が得られた。

研究分担者：	小川雅文 (～H25. 3. 31)
佐藤典子	国立精神・神経医療研究センター 医長
国立精神・神経医療研究センター 部長	荒浪利昌 (～H25. 3. 31)
三宅幸子	国立精神・神経医療研究センター 室長
順天堂大学 教授	立石智則 (～H25. 9. 30)
大木伸司	国立精神・神経医療研究センター 室長
国立精神・神経医療研究センター 室長	福田昂一 (～H25. 11. 30)
佐藤準一	国立精神・神経医療研究センター 室員
明治薬科大学 教授	米本直裕 (～H26. 6. 11)
案浦洋一	国立精神・神経医療研究センター
アスピオファーマ (株)	客員研究員
研究開発企画ファカルティ長	

木村 円	
国立精神・神経医療研究センター 室長	
服部正平	
東京大学大学院 教授	
村田美穂 (H24. 6. 1～)	
国立精神・神経医療研究センター 部長	
佐藤和貴郎 (H25. 4. 1～)	
国立精神・神経医療研究センター 室長	
中村治雅 (H26. 4. 1～)	
国立精神・神経医療研究センター 室長	
鈴木麻衣子 (H25. 12. 1～)	
国立精神・神経医療研究センター 室員	
岩渕和也 (H26. 6. 12～)	
北里大学 教授	

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) は若年で発症する中枢神経系炎症疾患である。MS は終生に及ぶ医療介入の対象になるが、インターフェロンβなどの従来薬の効果は限定的であり、分子標的医薬には長期投与を躊躇させる副作用 (PML など) がある。当センター (NCNP) 神経研究所では、MS の新規治療薬シーズとして NKT 細胞標的糖脂質 OCH を発表した (Nature 2001)。OCH は NCNP の保有する物質特許が内外で成立し、コンプライアンスに優れる経口薬である。平成 21 年度より医療スーパー特区制度の支援を受けて、OCH を MS の安全な治療薬として実用化するべく、非臨床試験、GMP 原薬合成、

バイオマーカー探索、臨床試験実施体制の整備等を進めてきた。本研究の目的は、医師主導による OCH の First-in-Human 試験および早期フェーズ 2 試験を完遂し、企業との共同フェーズ 2、フェーズ 3 試験に移行する体制を整えることにある。

B. 研究方法

平成 23 年度までに行った、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との協議の結果を踏まえ、平成 24 年度に治験プロトコルを策定した。

1) 対象: 健常者を対象とした STEP1 試験では、成人健常者を A~E の 5 コホートに各 3 例ずつ割り付け、計 15 例を対象とし、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。平成 26 年 3 月より開始した MS 患者対象の STEP2 試験では、STEP1 で得られた薬物動態等の結果から、当初の予定を大幅に変更し、PMDA との対面助言、及び追加の非臨床試験の結果を基にプロトコルを確定し、OCH の週 1 回 13 週間投与を行った。

2) フローサイトメトリー: OCH 投与前後の末梢血中の T 細胞、B 細胞、NKT 細胞などのリンパ球亜分画について、フローサイトメーターを用い解析した。

3) マイクロアレイ解析: 全血サンプルより RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い、OCH 投与前後での遺伝子発現変化について、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本治験は国立精神・神経医療研究センター治験審査委員会の承認を受け、被検者より書面にてインフォームドコンセントを得た上で行った。個人情報には連結可能匿名化された後厳重に保管され、データ発表の際は、個人を特定されないよう細心の注意を払った。

C. 研究結果

1) STEP1 試験: 成人健常者に対する OCH の投与により、2 例に軽度の白血球減少を認めたが、自然回復した。その他重大な副作用は認められず、OCH 経口投与が高い安全性を持つことが確認された。マウスやカニクイザルを用いた

非臨床試験に基づく予想とは異なり、想定された血中濃度よりもかなり高い血中濃度が得られ、初回用量である A コホートにおいて OCH 血中濃度の測定が可能であった。非臨床試験との比較のため、用量を比例換算し、経口投与時の薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 比を算出したところ、マウスの 3~9 倍、カニクイザルの 6~22 倍という結果が得られ、ヒトでは OCH の経口吸収効率がきわめて高い事が示唆された。

フローサイトメーター解析の結果、A~E コホートにおいて CD4 陽性メモリー T 細胞および CD8 陽性 T 細胞において、炎症性サイトカインである GM-CSF 産生分画および IFN- γ 産生分画が、投与前値に比べて減少する傾向を認めた。E コホートでは、GM-CSF 産生分画の減少は認められたが、IFN- γ 産生分画の減少は認められなかった。

マイクロアレイ解析を行ったところ、炎症や自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子発現の低下を認めた。

2) STEP2 試験: 平成 26 年 3 月より、MS 患者対象の STEP2 試験を開始し、これまでに 6 名の患者に対し OCH を投与した。このうち 2 名の患者について週 1 回 13 週の投与を完了した。バイオマーカー解析では、STEP1 試験で認めた末梢血 CD4 陽性メモリー T 細胞および CD8 陽性 T 細胞中の GM-CSF 産生分画および IFN- γ 産生分画の減少について、個人差はあるものの同様の傾向を認めた。また、投与 6 時間後において、末梢血中の NK 細胞の増加や、樹状細胞上の HLA-DR の発現低下といった所見が認められた。

D. 考察

STEP1 試験の薬物動態の解析から、ヒトにおいては OCH の腸管からの吸収効率がげっ歯類、カニクイザルと比較して高い可能性があることが示唆された。このことから、少量投与でも効果を発揮することが期待され、副作用の軽減や服薬コンプライアンスの向上に寄与すると考えられた。また、バイオマーカーの解析では、最小用量である A コホートより、末

梢血 T 細胞中における、炎症性サイトカイン GM-CSF 産生分画および IFN- γ 産生分画が減少する傾向を認めた。また、末梢血中の樹状細胞や NK 細胞の減少も認められたことから、低用量の OCH 投与により、NKT 細胞が刺激され、樹状細胞や NK 細胞とのクロストークが起こった可能性が示唆された。

マイクロアレイ解析においても、炎症や自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子の発現変化が認められた。これらバイオマーカーの解析結果は、OCH の少量経口投与が、全身の免疫系に影響を与え得ることを示唆するものと考えられた。

E. 結論

OCH の開発はシーズ開発、前臨床試験、医師主導治験までを一貫して NCNP で実施するという前例のない試みであったが、NCNP 関連部局の貢献により、治験実施体制を整備し、実際に患者を対象に OCH を投与するまでに至った。STEP2 に入り、若干の遅れはあるものの、OCH の実用化に向け着実に進行している。また、バイオマーカー解析の結果から、ヒトにおいても、NKT 細胞リガンドの投与により、全身の免疫系に修飾を与えうることを示唆され、OCH 開発に向け非常に有意義な結果を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T. CCR2(+)CCR5(+) T cells produce matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Immunol*. 2012;189:5057-65.

2) Kawazoe T, Araki M, Lin Y, Ogawa M, Okamoto T, Yamamura T, Wakakura M, Murata M. New-onset type 1 diabetes mellitus and anti-aquaporin-4 antibody positive optic neuritis associated with type 1 interferon therapy for chronic hepatitis C. *Intern Med*.

2012;51:2625-9.

3) Yamamura T, Miyake S. B-cell-directed therapy: which B cells should be targeted and how? *Immunotherapy*. 2012;4:455-7.

4) Toba T, Murata K, Futamura J, Nakanishi K, Takahashi B, Takemoto N, Tomino M, Nakatsuka T, Imajo S, Goto M, Yamamura T, Miyake S, Annoura H. Synthesis and biological evaluation of truncated α -galactosylceramide derivatives focusing on cytokine induction profile. *Bioorg Med Chem*. 2012;20:2850-9.

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

6) 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*. 2012;64:153-61.

7) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2013;8:e83036.

8) Di Penta A, Chiba A, Alloza I, Wyssenbach A, Yamamura T, Villoslada P, Miyake S, Vandenbroeck K. A trifluoromethyl analogue of celecoxib exerts beneficial effects in neuroinflammation. *PLoS One*. 2013;8:e83119.

9) Noto D, Sakuma H, Takahashi K, Saika R, Saga R, Yamada M, Yamamura T, Miyake S. Development of a culture system to induce microglia-like cells from haematopoietic cells. *Neuropathol Appl Neurobiol*.

2014;40:697-713.

10) Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. Nuclear receptor NR4A2 orchestrates Th17

cell-mediated autoimmune inflammation via IL-21 signalling. *PLoS One*. 2013;8:e56595.

11) Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H.

Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:990-5.

12) Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol*. 2013;70:394-7.

13) Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2013;23:827-31.

14) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014;82:1302-6.

15) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:1371-80.

16) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective

fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:3.

2. 学会発表

1) Yamamura, T.: IL-6 signaling as therapeutic target in CNS autoimmunity. FOCiS 2012, Vancouver, Canada, 6.20, 2012

2) Yamamura, T.: Translational research for neuromyelitis optica. Sendai Conference 2012. Sendai, 7.15, 2012

3) Yamamura, T.: Efficacy of Tocilizumab for neuromyelitis optica (NMO). 2012 Neuromyelitis optica roundtable conference. A rare approach to a rare disease. Los Angeles, USA, 10.23, 2012

4) Yamamura, T.: Identifying therapeutic target in the CNS autoimmune disease: The case of neuromyelitis optica (NMO). 2012 International Conference of Inflammation, Cancer, and Metabolic Syndrome, Taipei, Taiwan, 11.3, 2012

5) Yamamura, T.: Interrogating innate immunity and key environmental interactions. Keynote Symposium, Multiple Sclerosis, Montana, USA, 1.13, 2013

6) Nakamura M, Matsuoka T, Yamaguchi H, Hirakawa Y, Ozawa T, Miyake S, Araki M, Lin Y, Okamoto T, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T: Clinical features of multiple sclerosis with high plasmablast frequency in peripheral blood. Focis 2013, Boston, USA, 6.28, 2013

7) Yamamura T.: Immunopathogenesis of neuromyelitis optica. Sendai Conference 2013. International meeting of MS-related disorders. Sendai, Japan, 7.14, 2013

8) M. Araki, T. Matsuoka, T. Aranami, M. Nakamura, T. Okamoto, M. Murata, S. Miyake, T. Yamamura.: Exploring anti-IL6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. ECTRIMS 2013, Copenhagen, Denmark, 10.4, 2013

- 9) T. Matsuoka, A. Chiba, T. Aranami, M. Araki, M. Nakamura, S. Miyake, T. Yamamura. : Immunomodulatory effect of anti-IL6 receptor monoclonal Antibody tocilizumab in patients with neuromyelitis optica. ECTRIMS 2013, Copenhagen, Denmark, 10.4, 2013
- 10) Nakamura M, Matsuoka T, Araki M, Lin Y, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. : IL-6 Signaling As a Potential Therapeutic Target In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with An Increased Plasmablast Frequency. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 11) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. : Myelin Specific T Cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 12) Araki M, Matsuoka T, Aranami T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. : Clinical efficacy of anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab for the treatment of neuromyelitis optica. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.7, 2013
- 13) Yamamura, T. : Closing lecture. IL-6 signaling in the pathogenesis and treatment of neuromyelitis optica. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.8, 2013
- 14) Yamamura T. : Gut flora and multiple sclerosis. International Symposium II. 18TH Annual Meeting of Intestinal Microbiology. Tokyo, Japan, 6.12, 2014
- 15) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. : Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 16) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. : First-in-Human Phase I Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 17) Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. : An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 18) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. : First-in-Human Phase I Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.11, 2014
- 19) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, Miyake S, Yamamura T. : The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 20) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. : Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 21) Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. : NR4A2 cotnrols pathogenic 'switched' Th17 cells in the CNS during autoimmune inflammation. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 22) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. : Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 23) Sato W, Aranami T, Chihara N, Ikeguchi R, Okamoto T, Yamamura T. : Chemokine receptor expressions on T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12,

2014

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- 1) GM-CSF 産生 T 細胞抑制剤、及び Th1/Th2 免疫バランス調整剤 (特願 2014-99587)
- 2) NKT 細胞活性化に伴う選択的 IL-4 産生誘導活性の評価方法 (特願 2014-104272)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

分担総合研究報告

OCH-NCNP1 医師主導治験の支援に関する研究

研究分担者 中村治雅 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室 室長
研究分担者 鈴木麻衣子 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室 室員
研究分担者 立石智則(～H25. 9. 30) 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室 室長
研究分担者 福田昂一(～H25. 11. 30) 国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室 室員

研究要旨

平成 24 年度より、多発性硬化症 (MS) に対する OCH-NCNP1 の医師主導治験 (Phase I) が開始された。より円滑な治験実施を実現するため、治験の準備及び実施中の支援を継続的にを行っている。また、試験の早期終了に向けた検討や次相試験の準備等、開発促進に向けた取り組みの支援も行った。

A. 研究目的

本研究は、国立精神・神経医療研究センターで創製した多発性硬化症 (MS) に対する免疫修飾薬 OCH-NCNP1 の医師主導治験の実施の準備を支援すること及び実施の支援を行うことを目的としている。

本治験は、安全性の検討、薬効に関連するマーカーの探索及び薬物動態学的検討を行う First in Human (FIH) の早期探索的臨床試験 (Phase I) である。

B. 研究方法

治験の計画は、PMDA の対面助言における議論を基に、健康成人を対象とした単回投与試験である STEP1 と再発寛解型 MS 患者を対象とした反復投与試験である STEP2 の 2 段階で構成することとした。本治験を開始するに当たり、平成 24 年 8 月に当センター臨床試験審査委員会で審議し、承認得たのち、平成 24 年 9 月に初回治験計画届を提出した。PMDA による 30 日調査及びその後の修正について当センター臨床試験審査委員会の承認を得て、治験を開始した。STEP1 は、単施設

で行う非盲検非対照用量漸増単回投与試験であり、当初 7 コホート (A～G コホート; 各 3 例) を計画していたが、E コホートの結果に基づき、STEP1 を終了し、STEP2 に移行した。STEP1 の結果より、STEP2 の当初の計画を大幅に変更し、PMDA との対面助言及び追加の非臨床試験の結果を基に、STEP2 の治験計画の確定を行った。STEP2 は、単施設で行う非盲検用量漸増反復投与試験であり投与期間 13 週間の、3 コホート (H～J コホート; 各 3 例) で構成されている。

STEP1 は 2012 年 11 月から 2013 年 7 月まで行われ、2014 年 3 月に STEP2 を開始した。

(倫理面への配慮)

本治験は、当センターの IRB における承認を得て実施している。

C. 研究結果

STEP1 (健常成人) において E コホート (OCH-NCNP1 30mg) の被験者の血中濃度の結果から F コホートの血中濃度を推定したところ、当該コホートにおいて、非臨床試験で検討された最高曝露量を超える可能性が示

唆された。そのため、F コホートへの移行を中止し、STEP1 を終了した。A コホートから E コホートの 15 例のうち、有害事象は 6 例 10 件が報告され、全て Grade1 の事象であった。

STEP1 における薬物動態及びバイオマーカーの結果から、STEP2 の計画を再検討し、投与間隔及び期間を週 1 回 13 週間反復投与、各群の 1 回あたりの投与用量は STEP1 の A コホートから C コホート (OCH-NCNP1 0.3 mg~3.0 mg) と同用量とした。

計画変更に関し、PMDA 薬事戦略相談を活用し、試験デザインの適切性、計画変更を行う上で必要な非臨床試験等について相談を行った。複数の動物種における反復投与毒性試験において、安全性について特段の問題がないことが確認されたため、STEP2 の治験計画を確定した。

STEP2 においては、これまでに 6 例の被験者に対し、OCH-NCNP1 0.3mg の投与を行い、うち 2 例の被験者について、13 週間の投与を完了した。重篤な有害事象は 3 例 4 件発生した。いずれの有害事象も回復又は軽快している。

本治験は用量漸増デザインであることから、治験を進めるに当たり、治験薬の増量可否の妥当性や被験者に発生した副作用等の評価を安全性検討委員会において行っている。各事象発生時は速やかに安全性検討委員会を開催し、有害事象の状況、治療等の対応を評価、助言・勧告を行うとともに、今後の治験実施に当たって変更する対応等についても評価を行った。

また、より長期の投与を行う予定である次相試験に向けて、必要な非臨床試験を特定し、着手をした。

D. 考察

STEP1 で認められた有害事象 6 例 10 件のうち、治験薬との関連性について、担当医師により関連性ありとされた事象は、白血球減少の 2 例 2 件のみであり、そのいずれも未処置で回復した。その他の事象はすべて関連な

しと判断されている。STEP2 においては、因果関係が否定できない重篤な有害事象 2 例 3 件発生し、いずれも未知の事象であった。しかしながら、非臨床試験、STEP1 で得られた安全性情報も含め、現在のところ一定の傾向は認められておらず、現時点では治験の継続は可能と判断している。今後の症例データの蓄積を待って、詳細な解析を行う予定である。

現在、OCH-NCNP1 の開発計画をより迅速に進める観点から、STEP2 の治験計画の変更を予定している。現在、プロトコール検討会を開催し、これまでに得られたデータを基に、検討を行っているところである。

本治験の計画策定に当たっては、PMDA の薬事戦略相談を効果的に活用し、より適切な計画を立てることができた。治験実施に当たる支援においても、被験者の安全性に十分に配慮しつつ、計画の変更や規制当局への対応について、適切に対応を行い、円滑な治験実施に貢献できたものとする。

E. 結論

国立精神・神経医療研究センターにおいて行われた OCH-NCNP1 の医師主導治験について、治験開始前の準備、治験計画立案及び変更にあつての計画書作成支援、治験期間を通じた安全性検討委員会の運営及び規制当局の対応等を行った。引き続き、治験実施支援を行うとともに、効率的な開発のため、治験計画の最適化に向けた支援を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 立石智則 NCNP における創薬の経験—医師主導治験としての早期探索的臨床試験を企画して— シンポジウム 12 (これからの臨床試験のスタイル—from bench to bedside —) 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 2012 年 10 月 宇都宮

2. 立石智則 POC 試験での安全性確保について考える 第34回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム7 2013年12月 東京
3. 鈴木麻衣子、福田昂一、玉浦明美、清水玲子、小牧宏文、水谷努、武田伸一 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センターにおけるTR実施状況～プロジェクトマネージャーの立場から～ 日本臨床試験研究会第5回学術集会総会 2014年3月 東京

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

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)
分担研究報告書(総合)

免疫修飾薬 OCH 医師主導治験におけるバイオマーカー解析

研究分担者 三宅 幸子 順天堂大学医学部 免疫学講座 教授

研究協力者

能登 大介	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部
荒木 学	国立精神・神経医療研究センター病院 多発性硬化症センター
佐藤 和貴郎	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部
林 幼偉	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
岡本 智子	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
村田 美穂	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

研究要旨

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH は、マウス NKT 細胞の活性化に際して、IL-4 の選択的な産生を誘導する。我々は OCH の多発性硬化症 (MS) 治療薬としての実用化を目指し、平成 24 年 11 月より OCH First in Human 試験を医師主導試験として開始し、平成 26 年 3 月から MS 患者を対象とした STEP2 試験を開始した。バイオマーカー解析の結果、フローサイトメーターによる末梢血リンパ球分画の解析では、OCH の経口投与によって、IFN- γ 、GM-CSF 産生 T 細胞の減少や、NK 細胞の増加といった所見を認めた。また、マイクロアレイ解析では、自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子群の発現変化が認められた。OCH 経口投与が全身の免疫系に影響を与えうることを示唆する所見として、OCH の実用化に向けて有意義な結果と考えられた。

A. 研究目的

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH は、マウス NKT 細胞の活性化に際して、IL-4 産生の選択的な産生を誘導する。その結果、OCH をマウスに経口投与すると、NKT 細胞の選択的 IL-4 産生を介した Th1 細胞免疫応答の抑制が起こり、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は抑制される。また関節リウマチのモデルであるコラーゲン誘導関節炎、I 型糖尿病のモデルである NOD (non obese diabetes) マウス糖尿病、炎症性腸疾患のモデルである DDS 誘導腸炎などに対しても、OCH 経口投与は有効で、Th1 細胞の抑制と臨床症状の改善が確認されている。

さらにヒト NKT 細胞に対して Th2 サイトカインの優先的産生誘導が証明されたことからヒト MS の治療薬となることが期待されてきた。我々は OCH の物質特許を確保した上で、OCH 実用化をめざした臨床治験に必要な前臨床研究を進め、平成 24 年 11 月より OCH First in Human 試験 (STEP1 試験：健常者対象 OCH 経口単回投与) を医師主導試験として開始した。さらに、平成 26 年 3 月より、MS 患者を対象とした STEP2 試験を開始し、薬効に関するバイオマーカーに関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象:STEP1 試験では、成人健常者を A~E の 5 コホートに各 3 例ずつ割り付け、計 15

例を対象とし、OCH の経口単回投与を、コホート毎に用量を漸増し施行した。STEP2 試験では、組み入れ基準に合致した NCNP 病院通院中の MS 患者を対象とし、OCH の週 1 回 13 週間投与を行った。

2) フローサイトメトリー: OCH 投与前後の末梢血中の T 細胞、B 細胞、NKT 細胞などのリンパ球亜分画について、フローサイトメーターを用い解析した。

3) マイクロアレイ解析: 全血サンプルより RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い、OCH 投与前後での遺伝子発現変化について、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本試験は当センター治験審査委員会の承認を受け、被検者より書面にてインフォームドコンセントを得た上で行った。個人情報連結可能匿名化された後厳重に保管され、データ発表の際は、個人を特定されないよう細心の注意を払った。

C. 研究結果

フローサイトメーター解析の結果、A~E コホートにおいて CD4 陽性メモリー T 細胞および CD8 陽性 T 細胞における、炎症性サイトカイン GM-CSF 産生分画および IFN- γ 産生分画が、投与前値に比べて減少する傾向を認めた。MS 患者でも個人差はあるものの、同様の傾向を認めた。

また、OCH 投与 6 時間後に、末梢血 NK 細胞の増加や、樹状細胞上の HLA-DR 発現の低下を認めた。これらの所見は、健常人、MS 患者ともに認められたが、特に MS 患者に顕著であった。

STEP1 試験におけるマイクロアレイ解析では、投与前と比較し、投与 6 時間後において 6 遺伝子、24 時間後において 7 遺伝子が全コホートで共通して発現上昇していた。また投与 6 時間後において 3 遺伝子、24 時間後において 7 遺伝子が全コホート共通して発現低下していた。投与 6 時間後において、IL-4 により誘導され、T 細胞増殖抑制に関わる IL4I1 や制御性 T 細胞との関連が示唆される EGR2 といっ

た遺伝子発現の上昇を認めた。また、T 細胞増殖に関わる FOSB, FOS や Th17 細胞における IL-17 産生に關与する NR4A2 の発現低下が認められた。

D. 考察

成人健常人に対する OCH 投与により、最小用量である A コホートより、末梢血 T 細胞中において、炎症性サイトカイン IFN- γ 産生分画および GM-CSF 産生分画が減少する傾向を認めた。このことから、OCH は非常に低用量の経口投与においても、全身の免疫系に修飾効果をもたらすことが示唆された。また、末梢血中の NK 細胞の増加も認められたことから、低用量の OCH 投与により、NKT 細胞が刺激され、NK 細胞とのクロストークが起こった可能性が示唆された。また、MS 患者においても、同様の結果が再現され、OCH の MS 治療薬としての実用化につながる結果と考えられた。

マイクロアレイでは末梢血中の IL4I1 発現の上昇が認められた。この遺伝子は IL-4 により誘導され、T 細胞の増殖抑制への関与が報告されており、OCH の NKT 細胞刺激により IL-4 産生が誘導されていることを示唆する結果と考えられる。その他、炎症や自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子の発現変化が認められ、このことから、OCH の少量経口投与が、全身の免疫系に影響を与え得ることを示唆する結果と考えられた。

E. 結論

OCH の経口投与によって、IFN- γ 、GM-CSF 産生 T 細胞の減少や、自己免疫反応に関与すると考えられる遺伝子群の発現変化が認められた。OCH 経口投与が全身の免疫系に影響を与えうることを示唆する所見として、OCH の実用化に向けて有意義な結果と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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* 64:153-61, 2012
- 2) 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:R9, 2012
- 3) Toba T, Murata K, Futamura J, Nakanishi K, Takahashi B, Takemoto N, Tomino M, Nakatsuka T, Imajo S, Goto M, Yamamura T, Miyake S, Annoura H. Synthesis and biological evaluation of truncated α -galactosylceramide derivatives focusing on cytokine induction profile. *Bloorg Med Cehm* 20:2850-2859, 2012
- 4) Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheum* 23(4):827-31, 2012
- 5) Sato W, Tomita A, Ichikawa D, Lin Y, Kishida H, Miyake S, Ogawa M, Okamoto T, Murata M, Kuroiwa Y, Aranami T, Yamamura T. CCR2+CCR5+ T cells producing matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Immunol* 189:5057-5065, 2012
- 6) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H, Yokoyama K, Kuroiwa Y, Hattori N, Okamaoto T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One* 8:e83036, 2013
- 7) Di Penta A, Chiba A, Alloza I, Wyssenbach A, Yamamura T, Villoslada P, Miyake S, Vandebroek K. A trifluoromethyl analogue of celecoxib exerts beneficial effects in neuroinflammation. *PLoS One* 8(12):e83119, 2013
- 8) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology*, 82(15):1302-1306, 2014
- 9) Kamachi F, Harada N, Usui Y, Sakanishi T, Ishii N, Okumura K, Miyake S, Akiba H. OX40 ligand regulates splenic CD8(-) dendritic cell-induced Th2 responses in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 444(2):235-40, 2014
- 10) Nakamura M, Matsuoka T, Chihara N, Miyake S, Sato W, Araki M, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Aranami T, Yamamura T. Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 20(10):1371-80, 2014
- ## 2. 学会発表
- ### 国際学会
- 1) Miyake S. Innate lymphocytes in autoimmune diseases. 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain, 5.10, 2012
- 2) Miyake S. MAIT cells in autoimmune diseases. FOCIS (Federation of Clinical Immunology Societies) 12th Annual Meeting, Vancouver, Canada, 6.20, 2012
- 3) Miyake S. Regulation of autoimmune responses in multiple sclerosis. Joint Symposium MPI of Psychiatry and NCNP (Japan), Munich, Germany, 10.4, 2012
- 4) Chiba A, Tamura N, Matsudaira R, Yamamura T, Takasaki Y, Miyake S: Mucosal associated invariant T cells are inactivated by IFN α and reduced in systemic lupus erythematosus. American College of Rheumatology 75th Annual Scientific Meeting, Washington DC, 11.13, 2012
- 5) Miyake S. Gut regulates autoimmunity.

- Autoimmunity Congress Asia, Hong Kong, 21 October, 2013
- 6) Araki M, Matsuoka T, Aranami T, Nakamura M, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. Clinical Efficacy of Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab in Patients with Neuromyelitis Optica. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.7, 2013
- 7) Nakamura M, Matsuoka T, Araki M, Lin Y, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. IL-6 Signaling As a Potential Therapeutic Target In Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with An Increased Plasmablast Frequency. PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 8) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Myelin Specific T Cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). PACTRIMS 2013, Kyoto, Japan, 11.6, 2013
- 9) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Myelin Reactive T cells in the Gut Regulate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 10) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 11) Nakamura T, Matsuoka T, Araki M, Sato W, Lin Y, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. An Increased Proportion of IL-6-dependent Plasmablasts Characterizes Interferon beta-resistant Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26, 2014
- 12) Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T. First-in-Human Phase 1 Study of Invariant NKT Cell Ligand OCH. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.11, 2014
- 13) Matsuoka T, Chiba A, Aranami T, Nakamura M, Sato W, Miyake S, Yamamura T. The increase of CD56 high NK cells and activate Treg-cells in patient with neuromyelitis optica after treatment with anti-IL-6R antibody tocilizumab. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 14) Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Murata M, Toda T, Miyake S, Yamamura T. Plasmablasts as AQP4-Ab producers in the pathogenesis of neuromyelitis optica. MSBOSTON2014, Boston, USA, 9.12, 2014
- 15) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T. Regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by gut resident T cells. 12th International Congress of Neuroimmunology, Mainz, Germany, 11.12, 2014
- 国内学会
- 1) Chiba A, Naoto T, Hayashi E, Matsudaira R, Toyama S, Takasaki Y, Miyake S: Mucosal associated invariant T cells in patients with autoimmune diseases. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、4.26, 2012
三宅幸子：自然リンパ球と自己免疫。第56回日本リウマチ学会、東京、4月27日、2012
- 2) 中村雅一、松岡貴子、山口広美、三宅幸子、荒木学、岡本智子、林幼偉、小川雅文、村田美穂、荒浪利昌、山村隆：多発性硬化症における Fingolimod 投与の末梢血 B 細胞サブセットへの影響。第24回日本神経免疫学会、長野、9.20, 2012
- 3) 荒木学、荒浪利昌、松岡貴子、中村雅一、三宅幸子、岡本智子、村田美穂、山村隆：Tocilizumab が著効した Neuromyelitis Optica の1例、第24回日本神経免疫学会、長野、9.21, 2012
- 4) 中村雅一、松岡貴子、山口広美、三宅幸子、荒木学、岡本智子、林幼偉、小川雅文、村田美穂、荒浪利昌、山村隆：多発性硬化症にお

- ける Fingolimod 投与の末梢血 B 細胞サブセットへの影響、第 40 回日本臨床免疫学会、東京、9. 27, 2012
- 5) 千葉麻子、田村直人、松平蘭、高碓芳成、山村隆、三宅幸子：Mucosal-associated invariant T 細胞の抗原非特異的活性化機序の解析、第 40 回日本臨床免疫学会、東京、9. 27, 2012
- 6) 三宅幸子：MAIT 細胞と自己免疫。第 40 回日本臨床免疫学会シンポジウム、東京、9 月 27 日、2012
- 7) 三宅幸子：自己免疫と腸管免疫・腸内免疫。第 27 回日本臨床リウマチ学会シンポジウム、神戸、11 月 24 日、2012
- 8) NAKAMURA Masakazu, ARANAMI Toshimasa, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA Takashi：The effect of fingolimod on B cell subsets in peripheral blood of the patients with multiple sclerosis. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会、神戸、12. 5, 2012
- 9) CHIBA Asako, YAMAMURA Takashi, MIYAKE Sachiko：Cytokine mediated activation of Mucosal-associated invariant T cells. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会、神戸、12. 7, 2012
- 10) 三宅幸子：腸管免疫による自己免疫調節。第 41 回日本臨床免疫学会シンポジウム、下関、11 月 28 日、2013
- 11) 松岡貴子、千葉麻子、荒浪利昌、荒木学、中村雅一、三宅幸子、山村隆：視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体トシリズマブの免疫調節効果について。第 41 回日本臨床免疫学会総会、下関、11 月 28 日、2013
- 12) 中村雅一、松岡貴子、荒木学、林幼偉、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆：再発寛解型多発性硬化症の病態における IL-6 依存性プラズマブラスト。第 41 回日本臨床免疫学会総会、下関 11 月 28 日、2013
- 13) 荒木学、松岡貴子、中村雅一、三宅幸子、岡本智子、村田美穂、荒浪利昌、山村隆：視神経脊髄炎に対する Tocilizumab 療法、第 41 回日本臨床免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 14) 門脇淳、三宅幸子、千葉麻子、山村隆：腸管の自己反応性 T 細胞は自己免疫を制御する。第 41 回日本臨床免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 15) 林幼偉、三宅幸子、山村隆：実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の寛解維持を担う 'armoured Treg' の誘導：dominant epitope によるペプチドワクチンへの可能性。第 41 回日本臨床免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 16) 中村雅一、松岡貴子、荒木学、林幼偉、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆：再発寛解型多発性硬化症における抗 IL-6 受容体抗体治療の可能性。第 25 回日本神経免疫学会学術集会、下関 11 月 27 日、2013
- 17) 佐藤和貴郎、荒浪利昌、富田敦子、千原典夫、岡本智子、林幼偉、村田美穂、三宅幸子、山村隆：多発性硬化症における脳脊髄炎 T 細胞のケモカイン受容体解析。第 41 回日本臨床免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 18) 門脇淳、三宅幸子、千葉麻子、山村隆：腸管のミエリン反応性 T 細胞は EAE を制御する第 25 回日本神経免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 19) 荒木学、松岡貴子、荒浪利昌、中村雅一、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村隆：難治性 Neuromyelitis Optica に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab の臨床効果の検討。第 25 回日本神経免疫学会総会 下関 11 月 27 日、2013
- 20) Nakamura M, Araki M, Lin Y, Sato W, Miyake S, Aranami T, Yamamura T: Multiple sclerosis patients with an increased plasmablast frequency may respond to IL-6R blocking therapy. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.11, 2013
- 21) Chiba A, Tamura N, Yamamura T, Takasaki Y, Miyake S: Reduced cell proliferation and

- enhanced cell death of MAIT cells in systemic lupus erythematosus. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.11, 2013
- 22) Kadowaki A, Miyake S, Chiba A, Yamamura T: Auto-reactive T cells in the gut regulate autoimmunity. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.12, 2013
- 23) Saika R, Sakuma H, Noto D, Yamamura T, Miyake S: IL-34 induces differentiation of microglia-like cells from bone marrow lineage-negative cells and monocytes. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.11, 2013
- 24) Shimano K, Satoh M, Okuno H, Suzan G, Miyake S, Yamamura T, Ogura H, Iwabuchi K: Atherosclerotic lesion development in MR1/apolipoprotein E-deficient mice. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.11, 2013
- 25) Lin Y, Miyake S, Yamamura T: Dominancy of encephalitogenic peptide itself directs sustainable regulation of a model of multiple sclerosis: autoimmune vaccination. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013. Chiba, Japan, 12.12, 2013
- 26) 三宅幸子、千葉麻子: NKT 細胞による自己免疫疾患の制御. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 4 月 25 日. 2014
- 27) 林絵利、千葉麻子、多田久里守、山路健、田村直人、高崎芳成、三宅幸子: 強直性脊椎炎患者における免疫細胞の解析. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 4 月 26 日. 2014
- 28) 能登大介、荒木学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村隆: 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治療. 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡 5 月 22 日、2014
- 29) 荒木学、松岡貴子、宮本勝一、楠進、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆: 視神経脊髄炎に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズムブ治療の有効性の検討. 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡 5 月 22 日、2014
- 30) 門脇淳、三宅幸子、千葉麻子、山村隆: 腸管のミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を制御する. 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡 5 月 23 日、2014
- 31) 中村雅一、松岡貴子、荒木学、林幼偉、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、下地啓五、佐藤典子、三宅幸子、荒浪利昌、山村隆: 再発寛解型多発性硬化症病態における IL-6 依存性プラズマブラストの関与. 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡 5 月 24 日、2014
- 32) 門脇淳、三宅幸子、千葉麻子、山村隆: 腸管ミエリン反応性 T 細胞は実験的自己免疫性脊髄炎 (EAE) を LAG-3 によって制御する. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9 月 4 日、2014
- 33) 能登大介、荒木学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村隆: 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治療. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会 金沢 9 月 5 日、2014
- 34) 門脇淳、三宅幸子、千葉麻子、佐賀亮子、山村隆: 腸管 T 細胞による自己免疫制御. 第 42 回日本臨床免疫学会総会 東京・新宿 9 月 26 日、2014
- 35) 北垣内みえ、千葉麻子、林絵利、中嶋志穂子、多田久里守、田村直人、山路健、高崎芳成、三宅幸子: 関節リウマチ患者における自然リンパ球の解析. 第 42 回日本臨床免疫学会総会 新宿 9 月 25 日. 2014
- 36) Iwabuchi K, Shimano K, Satoh M, Gifillan S, Miyake S, VanKaer L, Yamamura T: Atherosclerotic lesion development in CD1d/MR1/apolipoprotein E-deficient mice. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会 京都