



特定非営利活動法人

日本多発性硬化症協会

NPO Japan Multiple Sclerosis Society (略称 日本 MS 協会)

ニュース・レター

No.40
2017.7

〒111-0042 東京都台東区寿 4-1-2
TEL 03-3847-3561
E-mail: jmssofc@gmail.com

無断転載を禁じます

URL: <http://www.jmss-s.jp/>



No.
40

目 次

1. ご挨拶	理事長 水 谷 裕 之 …… 1
2. 日本 MS 協会創立 40 周年を迎えて	名誉理事長 菊 地 清 明 …… 2
3. 井形昭弘先生ありがとうございました	理事兼医学顧問団代表 糸 山 泰 人 …… 4 (国際医療福祉大学 副学長)
4. 40 周年記念ご挨拶	
国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症センター長	山 村 隆 …… 5
全国多発性硬化症友の会 会長	嶺 岸 禮 三 …… 5
5. 医学研究助成について	順天堂大学大学院 客員教授 田 平 武 …… 6
~~~~~	
6. 2016 年度活動概況報告	理事兼事務局長 中 島 莊 次 …… 8
7. 第 6 回市民公開講演会〔基調講演〕 関西医科大学総合医療センター 教授	近 藤 誉 之 …… 10
8. 研究発表「The Role of Eomes ⁺ T Helper Cells in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (二次進行型多発性硬化症における Eomes 陽性ヘルパー T 細胞の役割)」	
国立精神・神経医療研究センター ベン・レイバニー	…… 12
9. 研究発表「多発性硬化症における $\gamma\delta$ 型 T 細胞の新たな役割の解明」	
九州大学大学院医学研究院 篠 田 紘 司	…… 17
10. 研究発表「環状ホスファチジン酸を用いた多発性硬化症新規治療薬開発」	
埼玉医科大学 山 本 梓 司	…… 20
11. 研究発表「睡眠障害による神経活性化を介した多発性硬化症モデル EAE の病態増悪機構の研究」	
北海道大学 遺伝子病制御研究所 有 馬 康 伸	…… 23
~~~~~	
12. 「2017 年度（平成 29 年度）医学研究助成について」のお知らせ	…… 26
~~~~~	
13. 日本多発性硬化症協会 「役員名」「名誉会員」「事務局」	事 務 局 …… 27
14. 医学顧問団	…… 28
15. 2016 年度（平成 28 年度）寄付者一覧【法人・個人】	…… 31
16. 2016 年度 決算報告書	…… 34
~~~~~	
17. あとがき	…… 36

ご 挨拶

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事長 水 谷 裕 之

日本多発性硬化症協会は今年度で創立40周年を迎えました。私共のような小さな団体が、難病である多発性硬化症（MS）の支援活動を40年も続けられてまいりましたのは、偏に当協会をご支援いただいております皆さまのお陰であり、心より感謝申し上げます。

今から40年前の1977年1月に当時日本赤十字社社長であられました東龍太郎博士（元東京都知事）を名誉会長に迎え、黒岩義五郎博士、沖中重雄博士、武見太郎博士、黒岩博士とともに協会の設立に尽力された和泉國夫氏などそうそうたる方々が理事や顧問に名前を連ね、発足いたしました。

その後は多発性硬化症の撲滅に向けて、地道な努力を重ね、1993年からはMSの解明や治療に関する研究をされている若手の研究者、医師に対して研究助成金を支給する懸賞制度も行い、2016年度までの24年間累計で53名の方に助成金の支給が行われました。初期の受賞者は現在医療分野において皆さん大変著名な方になられておりますことは、私共協会としても胸をはれるものと思っております。

昨年8月に前理事長 井形昭弘博士が急逝されたため、副理事長として長く博士の下で仕えてまいりました私が当協会の理事長を引き受けた次第であり、力不足ではありますが、皆さまのお力を借り、MSの撲滅に向け職責を全うするとともに、当協会がMS患者様や医学界のためにますますの活動を行っていきたくと願っております。

関係者各位の皆さまには、今後とも以前に変わらぬご指導ご鞭撻を切にお願い申し上げます。

日本多発性硬化症協会 (略称「日本MS協会」) 創立40周年を迎えて

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

名誉理事長 菊 地 清 明

日本多発性硬化症協会創立40周年を迎えて一言ご挨拶を申し上げます。

1977年、東龍太郎東京都知事（当時）、九州大学医学部教授黒岩義五郎先生、三栄コーポレーション会長和泉國夫氏（いずれも故人）の陣容で出立した任意団体、日本多発性硬化症協会（略称「日本MS協会」）も、はや40年を閲しました。協会発足当時の日本では、いや今でも多発性硬化症といえば、せいぜい米国の野球選手ルー・ゲーリッグや有名な英国人チェロ奏者ジャクリーヌ・デュ・プレが多発性硬化症であったことを覚えているぐらいでしょう。多発性硬化症といえば、欧米人特有の神経系の難病だ、ぐらいの感覚でした。事実、多発性硬化症の患者は英米（アジアではインド）に多発し、特に英国では現在も10万人程度の罹患者がいるといわれています。したがって後述の「MS協会世界連盟」の本部もロンドンに置かれています。

多発性硬化症はいわば世界的な難病であり、その原因も特定されず、そのため治療方法も確立されていません。世界の医学者が総がかりで取り組んでいる疾患で、その原因を究明することに成功すればノーベル医学賞は確実といわれている疾患です。

日本の医学会でも、英米ほどではないにしても症例はある難病だとの認識の高まりもあり、MSの医学的な研究、治療、患者間の交流の分野での協力が必要であるとの認識がひろがりました。その後MSは厚生省特定疾患（いわゆる難病）に指定され、一般の認知度も高まっていると思います（今ではMS協会内の医学顧問団によるMS患者の医療診断も行われています）。

そもそも日本MS協会発展の契機となったのは、1981年、京都で開催されたMS協会連盟(International Federation of Multiple Sclerosis Societies, 略称「IFMSS」)の世界大会でした。この大会で日本MS協会は、IFMSSの有力なメンバーとなり、本部への拠出金も二番目に多い額でした。私も会長時代には、IFMSSのロンドン事務局を訪れ、連盟の執行委員会にも出席し、日本MS協会の活動状況を報告するとともにMS関係の情報収集に努めました。私は会長に就任早々、インドのニューデリーで開催されたIFMSS大会（1989年）を始めとして、アムステルダム（1991年）、バンクーバー（1993年）、ブタペスト（1994年）、アトランタ（1996年）で開催された世界大会に出席しています。

以上のような経緯もあり、日本MS協会は現在、他国のメンバー協会との交流に力を入れています。国別のMS協会の連合組織であるIFMSSは現在、MS国際連合（MS International Federation, 略称

「MSIF」)と改称されています。このMSIFの世界大会には現在、日本MS協会の代表は恒常的に出席していないようですが、大会開催中は連合内に設けられている医学顧問団会議には、日本MS協会の医学顧問団の先生方が出席して、お互いの研究成果の進展等について協議・情報交換を行っているとのことっております。

このように日本MS協会はMS撲滅運動のための国際的連帯を図ることを目的として活発に活動しておりますが、言うまでもなく国内での事業が主です。協会は内部の医学顧問団の協力を得てMS研究促進のため若手の医師、研究者に対し懸賞論文を募集し助成金を出しています。さらにMSに関するマスコミ等を通ずるPR活動を行っています。現在極めて好評なのは外国人患者が訪日の際、日本MS協会内の医学顧問団の先生方に診断を乞うているという事実です。また日本MS協会が「MS患者の会」等を支援していることは言うまでもありません。

日本MS協会の活動の原動力である基金募集につきましては、私の会長時代はあたかもメセナ、CSR（企業社会責任制）等にみられた企業倫理意識の高揚が追い風となって民間企業その他の方々からの日本MS協会に対するご協力も順調でしたが、その後の日本経済の不況と医療保険の拡充等もあり、厳しい財政状況を余儀なくされているようです。今後とも関係者の創意と工夫努力を重ねることはもちろんですが、江湖の皆様のご好意とご理解とを得て、日本MS協会の活動が今後ともスムーズに進展するよう祈ってやみません。



井形昭弘先生ありがとうございました

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会

理事兼医学顧問団代表 糸山 泰人

(国際医療福祉大学 副学長)

日本MS協会理事長の井形昭弘先生が、昨年8月12日にご逝去されました。ご生前にいただきました数々のご恩義に心から感謝申し上げます。いまだにニコニコとされて「やあ、糸山さん」とお声をかけていただけそうな気がします。

先生の輝かしいご業績は多くの方がご紹介されておられますが、私の限られた記憶のなかでの井形先生を思い出しながら、改めて感謝させていただきたいと思います。

私が先生を存じ上げるようになったのは、先生が42歳の若さで東京大学から鹿児島大学第三内科の教授にご就任になられた頃であります。先生は新任の第三内科の発展のために全力を尽くされておられました。当時、日本の神経内科学をけん引していた黒岩義五郎先生主宰の九州大学神経内科をはじめ国内外の主要大学や研究所を頻繁に訪ねられ、真剣なまなざしで多くのものを吸収されようとなさっていたのを思い出します。そうした先生のもとで鹿児島大学第三内科が大きく育つのにあまり時間はかかりませんでした。

多くの業績のなかでも、今まで神経変性疾患の一つと考えられていた疾患がHTLV-Iというウイルス感染が原因であることを納光弘先生や教室の方々と共に発見され、HAMと命名されたことは世界的な業績と考えられます。さらに私が心底感心させられるのは、常に井形先生の周りには学術研究の為のみならず、前向きで慈愛に満ち、お互いの信頼しあう人々が集まる、いわゆる“井形ワールド”が自然に築き上げられていくことでした。井形ワールドは第三内科のみに限らず鹿児島大学病院そして大学全体、さらには鹿児島市や県全体に及んでいます。

2011年、荒井好民会長の日本MS協会ご退任に伴い、後任の会長として井形先生にお願いすることになりました。私を含めた日本MS協会幹部が名古屋の井形先生をお尋ねしました。ご多忙であり、またご高齢でもあるためお断りされてもやむを得ないかとも思っていました。快くお引き受けしていただきほっとしたことを覚えています。「頼まれたことは断らない」という井形先生の人生訓を貫かれたのではないかと考えています。その日は、ご快諾していただいた上に、おいしいしゃぶしゃぶ料理をごちそうになり、先生の笑顔に包まれ歓談したことを思い出します。

井形昭弘先生ありがとうございました。心からご冥福をお祈り申し上げます。

40周年記念ご挨拶

国立精神・神経医療研究センター

多発性硬化症センター長 山 村 隆

日本多発性硬化症協会の創立40周年を心よりお祝いたします。若手研究者を支援する活動から、海外情報の紹介、啓蒙活動、国際交流まで、幅広く息の長い活動を継続していただきありがとうございます。40年前に比較してMSの医療レベルは向上しましたが、さまざまな症状に苦しみ、日常生活や社会生活に不自由を感じておられる方が少なくないことも事実です。MSが難病でなくなる日まで貴協会の活動の継続と発展を祈念しております。

全国多発性硬化症友の会

会長 嶺 岸 禮 三

日本多発性硬化症協会創立40周年おめでとうございます。多発性硬化症友の会を代表して心からのお祝いを申し上げます。

黒岩義五郎先生と和泉國夫氏の出会い、そしてお二人の献身的なご尽力で日本多発性硬化症協会が誕生しました。貴協会が多発性硬化症の原因究明や治療法開発を推進する研究にご支援されておられることは、私たちにとって大きな希望です。今後とも貴協会が益々発展され、多発性硬化症の認知と研究が前進することを切望しています。

医学研究助成について

順天堂大学大学院 客員教授 田 平 武

日本多発性硬化症協会（MS協会）では、最重要事業として医学研究助成を行っている。MS協会のホームページ、ニュース・レター、および全国の医学顧問宛の電子メールで公募を行い、厳正なる審査の結果、原則として毎年2名の方に助成金を授与している。応募資格は国内在住の若手研究者で（年齢制限あり）、研究内容はMSに関するものであれば、直接MSやその動物モデルの研究でなくとも将来

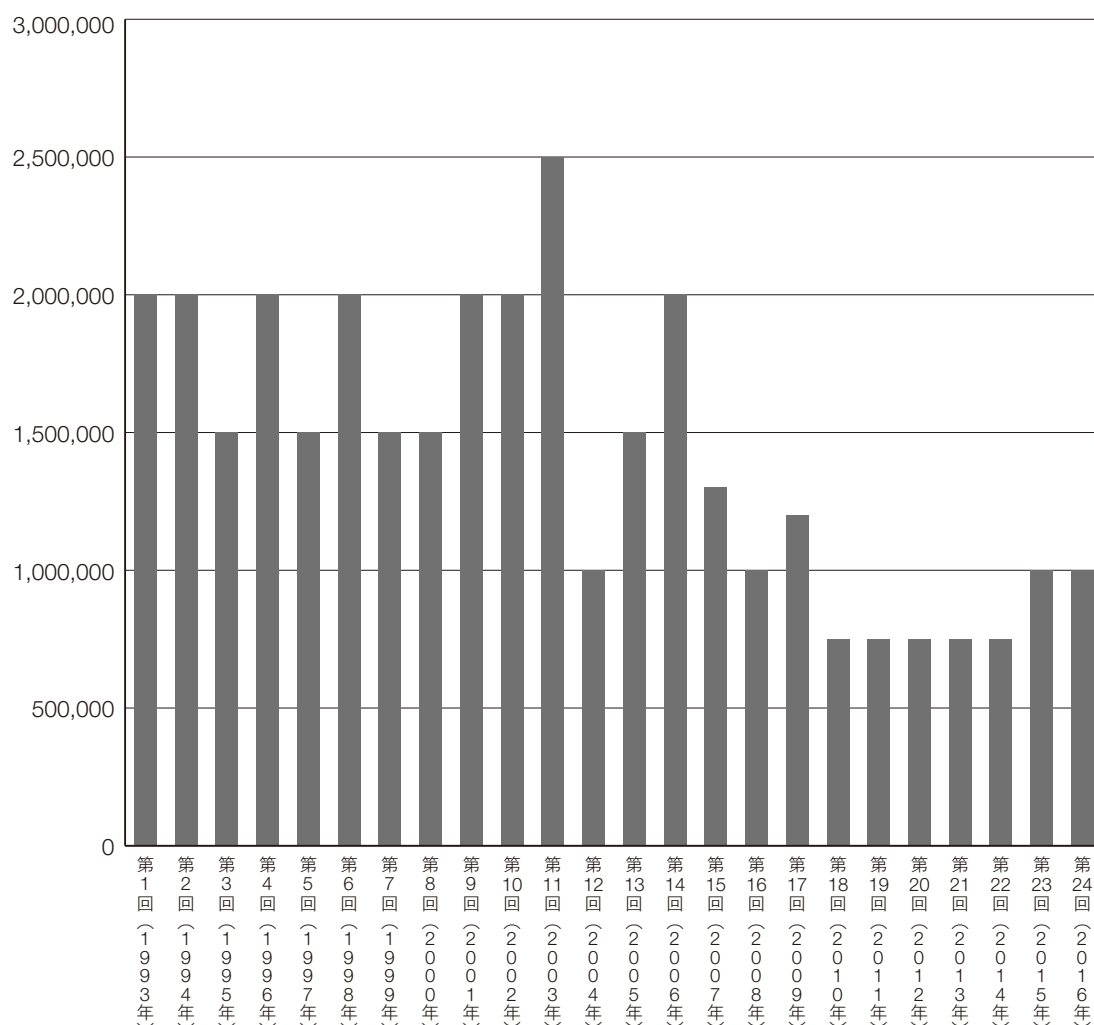
表1. MS協会医学研究助成金受賞者名

回（年）	受賞者（敬称略）
第1回（1993年）	山村 隆、佐古田三郎、川西健登
第2回（1994年）	高 昌星、太田宏平
第3回（1995年）	横山和正、松井 真
第4回（1996年）	佐古田三郎、藤原一男
第5回（1997年）	吉良潤一、宇宿功市郎
第6回（1998年）	川村和之、深浦彦彰
第7回（1999年）	井上 敦、池 映欣
第8回（2000年）	三野原元澄、近藤誉之
第9回（2001年）	三宅邦子、新野正明
第10回（2002年）	佐藤準一、中島一郎
第11回（2003年）	寺島健史、林 幼偉、三須建郎
第12回（2004年）	雪竹基弘、小副川 学
第13回（2005年）	石津尚明、横山広美
第14回（2006年）	越智博文、河内 泉、荒浪利昌
第15回（2007年）	佐藤和貴郎、高橋和也
第16回（2008年）	藺部佳史、坂東良雄
第17回（2009年）	廣谷 真
第18回（2010年）	小森美華、松下拓也
第19回（2011年）	鶴沢顕之、千原典夫
第20回（2012年）	高橋慶太、宮崎雄生
第21回（2013年）	中村雅一、佐治越爾
第22回（2014年）	門脇 淳、竹下幸男
第23回（2015年）	有馬康伸、木村公俊、甲田 亨 西原秀和
第24回（2016年）	ベンジャミン・レイバニー、 篠田紘司、山本梓司
	合計 53名

MSとつながる内容のものであれば審査対象とし、とくに臨床研究が推奨されている。審査委員はその年の応募者を見て利害関係のない人を若干名選び、審査委員長が結果を取りまとめ、順位をつけてMS協会理事長に報告し、理事長が協議して決定している。

1993年にスタートし、これまでに53名の方が受賞された（表1）。表を見て一目瞭然であるのは、その受賞者の多くが今日、日本各地でMSの臨床、研究に大活躍されており、この研究助成制度がまさに的確な人を選び育ててきたということであろう。

図1. MS協会医学研究助成金の総額推移（単位：円）



決して高額の助成金ではないが、まだ科学研究費をとることができない若手研究者からは大変ご好評をいただいております、これまでに助成した研究費総額は3,425万円に上る（図1）。この研究助成事業は皆さんの浄財によって支えられており、MS協会の各年度事業費の半分以上を占めることも少なくない。ご寄付を下さっている個人、法人、とくにMSとは何の利害関係も関りもないにもかかわらず長年にわたり高額のご寄付とボランティア活動、事務局の物的・人的支援を継続されている（株）三栄コーポレーションに対し、この場を借りて深謝申し上げます。

最近申請される研究は非常にレベルが高く粒ぞろいである。MS協会が認定特定非営利活動法人に認可されれば寄付金も増加し、助成金の増額、件数の増加も可能になると思われ、一日も早い認可を待ち望んでいる。

(チラシ配布、浅草駅前)

2017年3月5日、JR四ツ谷駅前の『主婦会館プラザエフ』にて第6回目となる市民公開講演会と親睦交流会を開催いたしました。英国に本部があるMSIF（多発性硬化症国際連合）からのメッセージをいただきました。

基調講演は関西医科大学総合医療センターの近藤誉之先生にお願いしましたが、非常に好評でした。その後、研究助成を受けられたレイバニー先生、篠田先生と山本先生の3名の先生が受賞講演をご披露くださいました。拍手喝采でした。



(水谷理事長 開会のあいさつ)



(近藤先生 基調講演)

その後、ゲストの米国人女性MS患者のシェリル・ハイルさんとご主人のブライアンさんのお二人に素晴らしいトークをご披露いただきました。シェリルさんは世界7大陸、7マラソンに挑戦されており、2月の東京マラソンは5番目になります。東京の前は南極大陸を走ったそうです。病気のため、右足に特別な補助器を付けバランスを調整して走っているそうです。そのバイタリティーから参加者の皆様は大きな元気をいただきました。1年以内に7大陸7マラソンの走破は、MS患者では初めての偉業になると伺っております。シェリルさん、ブライアンさん、今回ご参加いただきまして誠にありがとうございました。お元気です！



(講演会場の様子)



(東京マラソン、シェリルさん、ブライアンさん)

尚、講演後、シェリルさんは米国より英文メッセージを送ってくれました。ここにご紹介できませんので、今号ニュース・レターの最終ページ (P.36) の「あとがき」にて紹介させていただきます。ぜひお読みくださいますようお願いいたします。

2017年7月

NPO 法人 日本多発性硬化症協会 事務局長
中 島 莊 次

【日本多発性硬化症協会 第6回市民公開講演会】

基調講演

多発性硬化症協会講演における要点

関西医科大学総合医療センター
神経内科 近 藤 誉 之

多発性硬化症の診断と問題点

- 現在の診断基準は病態の多様性を許容する
- Red Flag（MSを示唆しない臨床症状、検査所見）があっても他疾患として同定できなければMSと診断可能である。MS専門家の間で診断のわかれることもある
- MSと診断可能な病歴、検査所見でもRed Flagを持っている場合、MS疾患修飾薬（再発予防薬）で増悪する可能性がある
- Red Flagを持ったMSではステロイドや通常の免疫抑制剤を考慮する

Red Flagを持たないMSの多様性

- MSの臨床経過の概略は示すことができる
- しかし、個々のMSの臨床経過を早期に予想することは不可能である
 - ⇒ 治療をしなくても全てのMS患者が悪い経過をたどるわけではない
 - ⇒ 治療をしなければ車椅子、認知機能障害になる可能性と向き合う必要がある
 - ⇒ 二次進行型、EDSS6からの停止例もある
- 典型例とは異なる経過（症例提示）

MS典型例の治療

- 治療目標は脳を守る
 - ⇒ 車椅子にならない
 - ☆ 車椅子であればこれ以上の進行はさせない
 - ⇒ 認知障害を進行させない
- 治療効果は、タイサブリ > ジレニア・イムセラ > テクフィデラ > ABC療法（アボネックス、ベタフェロン、コパキソン）
 - ⇒ ABC療法によって十分な効果のある患者さんも多数いる
- 安全性（命に関わる）は、タイサブリ（抗JCV抗体陽性） < ジレニア・イムセラ < テクフィデラ < ABC療法
 - ⇒ ABC以外の薬剤は抗JCV抗体陽性の場合、進行性多巣性白質脳症（PML）の可能性について検討されなければならない
 - ⇒ 抗JCV抗体陰性の間、タイサブリが他の薬剤より安全性が低いとはいえない
 - ⇒ PML以外の感染症、そのほかの有害事象も重要である

- 十分な治療効果のある薬剤が選択されなければならない
 - ⇒ 治療効果の十分にある薬剤を変更にはその根拠がなければならない
 - ⇒ 治療効果と有害事象は常にチェックされなければならない
- 安全性の高い治療から考慮していく
 - ⇒ リスクの高い治療薬を使用する時は必要な根拠があるか考える
- 生活の質も考慮されなければならない
- 症状の進行につれて薬剤は効きにくくなる
 - ⇒ 神経障害度、MRI脳萎縮、病変数によっては安全性より治療効果への期待が優先されることもある
- 進行型の薬剤治療効果の予測は困難である
 - ⇒ 可能性のある薬剤を試みる
 - ⇒ 有効でない治療は継続しない

MSの疾患活動性の評価

- 無治療経過観察時、治療開始時、治療変更時は特に重要である
- MSの再発回数の評価
 - ⇒ 1年に1回以上の再発は治療変更の根拠となる
- 神経障害度の進行
 - ⇒ EDSS、歩行、認知機能などの進行は治療変更の根拠となる
- MRI
 - ⇒ 脳病変は80%以上が症状を呈さない
 - ⇒ 頻回の新規病変、造影増強病変の出現は治療変更の根拠となる
 - ⇒ 脳萎縮の進行は治療変更の根拠となるが、実臨床上の評価は困難な場合が多い
 - ⇒ 進行性多巣性白質脳症（無症候時の検出）の検出

視神経脊髄炎の治療

- ステロイドと免疫抑制剤の併用で多くの患者さんのコントロールは可能
- 再発予防に十分な最小限の治療
- 再発予防が障害進行予防：MSとの相違点
- 少数の治療抵抗性患者の治療が十分にできないのが問題
 - ⇒ 有効性があっても認可されていない
 - ⇒ 治療による有害事象のモニターが必要

ライフスタイル

- 悪いライフスタイル（確実）：喫煙（肺の炎症が問題）、少ない日光照射時間、EBウイルス感染（思春期以降の感染）、感染しやすい環境
- 悪いライフスタイル（可能性）：塩分の高い食事、肥満、夜勤
- 良いライフスタイル：血中ビタミンD濃度をあげる（十分な日光照射時間、鮭などビタミンD含有の多い食事）
- 良い影響があるがオススメしにくい：コーヒー、アルコール、ニコチン（口タバコ）

The Role of Eomes⁺ T Helper Cells in Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, Kodaira, Japan
Ben Raveney

Introduction

Genome wide-association studies (GWAS) (1-3) have successfully linked genes with the pathogenesis of autoimmune diseases including multiple sclerosis (MS), the autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Most MS susceptibility genes have key roles in the functions of T helper (Th) cells and cellular immune responses (4), supporting the importance of research into development, differentiation, and functions of Th cells in order to identify new targets of therapy for autoimmune diseases. MS is driven by invasion of autoimmune Th1 and Th17 cells into the CNS (3, 4). An inflammatory cascade triggered by entry of such pathogenic T cells promotes demyelination and axonal changes characteristic of MS lesions (2, 5, 6). In the early stage, most patients have a ‘relapsing-remitting’ form of MS (RRMS) with recurrent disabling neurological symptoms. A majority of RRMS patients later develop a chronic progressive disease without signs of relapses, known as secondary progressive MS (SPMS) (7, 8). Currently, effective therapeutic agents for SPMS are limited, and there is little understanding of any autoimmune mechanisms involved in the development of this chronic disease, partly due to the lack of experimental models. Therefore, generation of such experimental models will be essential for further development in this field.

NR4A2, also known as Nurr1, is an orphan nuclear receptor that is upregulated in CD4⁺ T cells derived from patients with RRMS (9, 10) and in the animal model of MS, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) (9, 11). We have previously revealed that NR4A2 plays a critical role in the function of Th17 cells (11), a key Th cell subset in the pathogenesis of MS and EAE. When we generated conditional knockout (cKO) mice that lacked NR4A2 in Th cells, mice developed only very mild signs of early/acute EAE, but surprisingly developed an unusual late/chronic EAE disease (12). Subsequently, we found that inflammatory CNS CD4⁺ T cells during late/chronic EAE strikingly upregulated the transcription factor Eomesodermin (Eomes) (12). Studies using Eomes knockout mice and Eomes-specific siRNA knock-down revealed that this transcription factor is critically involved in the development of the late/chronic stage of EAE induced in NR4A2 cKO mice. This new model of chronic EAE in our NR4A2 cKO mice exhibits similarities in the clinical picture with SPMS and we found that Eomes⁺ CD4⁺ T cells were remarkably increased in the peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) of SPMS patients, compared with healthy subjects and patients with RRMS (12). Eomes⁺ CD4⁺ T cells derived from rodent EAE and human MS were found to share some functional properties and these novel Th subsets may act as very

unusual, directly cytotoxic, Th cells. In this study, we examined the pathogenic role of Eomes⁺ CD4⁺ T cells in chronic CNS inflammation and further delineated their function and phenotype in patients with SPMS.

Subjects and Methods

- 1) Single cell transcriptome analysis by a Fluidigm system to characterize pathogenic pathways and signalling molecules associated with Eomes⁺ T helper cells in mice with chronic autoimmune disease.
- 2) Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) samples from a cohort of 10 SPMS patients, 10 healthy controls and 5 RRMS patients were examined using panel flow cytometry antibodies to identify surface molecule phenotypes associated with Eomes⁺ T helper cells in SPMS patient blood.
- 3) Elispot analysis of granzyme B production by populations of human CD4⁺ T cells separated by magnetic cell sorting using a MACS express system.

Results

- 1) Single cell analysis comparing CNS-infiltrating Th cells during chronic EAE in control mice and in mice lacking Eomes has revealed a pattern of gene expression that is associated with Eomes-expressing Th cells.
- 2) We have identified a distinctive surface phenotype of chemokine receptors expressed by Eomes⁺ Th cells in SPMS patients.
- 3) A method of measuring a functional response of eomes⁺ T cells was established, by assessing the frequency of human peripheral blood CD4⁺ T cells that produce granzyme B, a molecule that we previously linked with pathogenic function in these cells. We have carried out preliminary assays using this system to test potential small molecule inhibitors of eomes⁺ Th cell function and have selected a number of potential candidates for further study.

Discussion

Our recent discovery of Eomes⁺ CD4⁺ T cells as pathogenic lymphocytes in chronic CNS inflammation (12) has major implications in understanding chronic CNS autoimmune inflammation and in designing a novel effective therapy for SPMS. In this study, we have been able to further investigate these potentially pathogenic cells in a mouse model of chronic CNS autoimmune disease, yielding new understanding in the mechanisms by which these cells may generate their deleterious effect. These studies of CNS infiltrating cells on a single cell level have clarified the heterogeneous populations that inappropriately enter the CNS and indicated potential markers for examination in human patients with SPMS.

Our characterization of SPMS patient blood samples have indicated that Eomes⁺ Th cells express a particular chemokine receptor. This molecule is useful as a biomarker allowing rapid identification of the

subset of SPMS patients with increased Eomes⁺ CD4⁺ T cells as well as enabling the isolation of purified populations of these cells for future study. It is hoped that further investigation of these markers will result in a clinical test for patients to determine subjects that might benefit for treatments targeting Eomes⁺ Th cells. Furthermore, to enable drug discovery of potential therapeutics against Eomes⁺ Th cells, we have designed and tested an *ex vivo* assay of Th cells from PBMC to measure the inhibition of cytotoxic function by Th cells. Future studies will utilize this system in order to develop small molecule inhibitors of Eomes which could form a new generation of immune treatments for SPMS.

Conclusion

Eomes⁺ Th cells are strongly associated with a subset of patients with SPMS. This study has revealed novel phenotypic markers that will be essential for isolating these pathogenic T cells and to further discern their function. The granzyme B assay we have established is effective as a functional readout of eomes⁺ T cell function and can be used to identify potential therapeutic agents that may be useful in blocking function of these aberrant Th cells in patients with SPMS. Our new mouse model of chronic autoimmune CNS inflammation provides an exciting opportunity for research into SPMS and has revealed Eomes-dependent mechanisms as a novel therapeutic target for treatment of SPMS.

Collaborators

- 1) Takashi Yamamura, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, Kodaira, Japan
- 2) Shinji Oki, Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, Kodaira, Japan

References

1. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nature reviews Immunology*. 2009; 9(6): 393-407.
2. Pierson E, Simmons SB, Castelli L, Goverman JM. Mechanisms regulating regional localization of inflammation during CNS autoimmunity. *Immunological reviews*. 2012; 248(1): 205-15.
3. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual review of immunology*. 2005; 23: 683-747.
4. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1 / T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature medicine*. 2007; 13(2): 139-45.
5. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain : a journal of neurology*. 2006; 129(Pt 8): 1953-71.
6. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland). 2007; 17(2): 243-50.
7. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46(4): 907-11.

8. Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Annals of neurology*. 2009; 65(3): 239-48.
9. Doi Y, Oki S, Ozawa T, Hohjoh H, Miyake S, Yamamura T. Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(24): 8381-6.
10. Satoh J, Nakanishi M, Koike F, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, et al. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis. *Neurobiology of disease*. 2005; 18(3): 537-50.
11. Raveney BJ, Oki S, Yamamura T. Nuclear receptor NR4A2 orchestrates Th17 cell-mediated autoimmune inflammation via IL-21 signalling. *PloS one*. 2013; 8(2): e56595.
12. Raveney BJ, Oki S, Hohjoh H, Nakamura M, Sato W, Murata M, et al. Eomesodermin-expressing T-helper cells are essential for chronic neuroinflammation. *Nature communications*. 2015; 6: 8437.

二次進行型多発性硬化症におけるEomes陽性ヘルパーT細胞の役割

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 ベン・レイバニー
(翻訳：佐藤和貴郎先生)

はじめに

全ゲノム連鎖解析 (GWAS) (1-3) により、中枢神経系 (CNS) の自己免疫疾患である多発性硬化症 (MS) に代表される自己免疫疾患の、病態形成に関わる遺伝子群が同定された。MS 感受性遺伝子の多くは、ヘルパー T (Th) 細胞の機能と細胞性免疫に対して支配的な役割をもつことから (4)、自己免疫疾患の新しい治療標的の同定のためには、Th 細胞の発生、分化および機能の解析が重要であることが分かってきた。MS は、CNS への自己反応性の Th1 あるいは Th17 細胞の浸潤により引き起こされる (3, 4)。浸潤した病原性 T 細胞が引き金を引く炎症反応の連鎖が、MS の病変部位にみられる脱髄や軸索変性を引き起こす (2, 5, 6)。MS の初期段階では、患者のほとんどは障害を伴う神経症状を繰り返す再発寛解型 MS (RRMS) を呈する。多くの RRMS 患者は、その後慢性進行性で顕著な再発を示さない病態に移行し、これは二次進行型 MS (SPMS) と称される (7, 8)。現在、SPMS に対する有効な治療法はなく、この慢性病態の形成に関わる自己免疫機構もほとんど分かっていないが、この現状は実験的動物モデルが存在しないことにも起因する。したがって、この領域の研究をさらに発展させるためには、そのような動物モデルの確立が必須である。

NR4A2 (nurr1) は、RRMS 患者 (9, 10)、および MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 由来の CD4⁺T 細胞で、発現が亢進するオーファン核内受容体である (9, 11)。私たちは以前に、MS や EAE の病態形成に中心的な役割を果たす Th サブセットである Th17 細胞の機能に、NR4A2 が決定的な役割を有することを明らかにした (11)。Th 細胞における NR4A2 発現を欠くコンディショナル NR4A2 欠損 (NR4A2cKO) マウスを作製したところ、急性の初期 EAE 病態は著しく軽症化した。驚いたことに、同マウスは通常とは異なる慢性の後期 EAE 病態を示した (12)。その後私たちは、慢性の後期 EAE 発症時の CNS 内の炎症性 CD4⁺T 細胞では、Eomesodermin (Eomes) の発現が著しく亢進することを発見した (12)。Eomes 欠損マウスおよび Eomes 特異的 siRNA を用いた解析から、この転写因子が NR4A2cKO マウスの慢性の後期 EAE 病態の形成に深く関わることが明らかとなった。NR4A2cKO マウスを用いた新しい慢性 EAE モデルは、SPMS の臨床像との類似点が多く認められ、健常者あ

るいはRRMS患者と比較して、SPMS患者の末梢血および脳脊髄液（CSF）中には、Eomes陽性Th細胞が著しく増加していることが明らかとなった（12）。マウスEAEとヒトMS由来のEomes陽性Th細胞が示す機能的な共通点として、これらのTh細胞サブセットが、通常の状態では存在しない細胞障害性Th細胞として、直接的な作用を示す可能性が明らかとなった。本研究では、CNSの慢性炎症に対するEomes陽性Th細胞の病態形成能を解析し、さらにSPMS患者における機能や性状を明らかにする。

材料と方法

- 1) シングル・セル解析装置を用いたトランスクリプトーム解析から、マウスの慢性自己免疫病態に対するEomes陽性Th細胞の病原性とシグナル伝達経路を解析した。
- 2) SPMS患者10名、健常人10名およびRRMS患者5名由来の末梢血単核球（PBMC）に対し、フローサイトメトリー抗体パネルを用いて、Eomes陽性Th細胞の機能に関連した細胞表面抗原を解析した。
- 3) MACS express システムを用いて磁気ビーズ分離したヒトCD4⁺T細胞のグランザイムB産生を、ELISpotを用いて定量した。

結果

- 1) 慢性EAEを発症した対照マウス、あるいはEomes欠損マウスのCNSに浸潤したTh細胞を用いたシングル・セル比較解析により、Eomes陽性Th細胞に関連した遺伝子発現パターンを同定した。
- 2) SPMS患者由来Eomes陽性Th細胞に特徴的な、細胞表面ケモカイン受容体の発現パターンを同定した。
- 3) Eomes陽性Th細胞の機能的な細胞応答を測定する新しい方法として、ヒト末梢血Th細胞における病態形成能関連分子であるグランザイムBの産生を測定する方法を確立した。この測定システムを用いて、Eomes陽性Th細胞の機能を抑制する低分子化合物のスクリーニングを実施し、候補分子の選別を進めている。

考察

慢性CNS炎症に関わる病原性リンパ球として、Eomes陽性Th細胞を見出したことにより、CNSの慢性自己免疫疾患の病態解明と、SPMSに対する有効な新規治療法開発への道が開かれつつある。本研究を通じて、CNSの慢性自己免疫疾患のマウスモデルにおける病原性細胞の性状解析がさらに進み、同細胞の病態増悪効果の発現機序への理解が広がった。CNS浸潤細胞のシングル・セルレベルの解析により、CNSに浸潤した雑多な細胞集団の性状を明らかにし、SPMS患者の診断等に有効な、マーカー分子の同定に繋がりがつつある。

SPMS患者由来血液サンプルの解析から、Eomes陽性Th細胞が発現する特徴的なケモカイン受容体の発現パターンを見出した。同分子は、SPMS患者におけるEomes陽性Th細胞数をモニターするためのバイオマーカーとして応用可能であるだけでなく、さらなる解析のための同細胞の分離を容易にすることも期待できる。さらに解析を進めることで、Eomes陽性Th細胞を標的とした治療の対象となる患者の選別に役立つ臨床検査などに同マーカー分子を用いることが期待される。さらにEomes陽性Th細胞を標的とした治療法のための薬剤開発のために、末梢血由来のTh細胞の細胞障害性の阻害活性を定量するためのex vivo アッセイ系を確立した。SPMSに対する次世代治療を形づくるEomes阻害剤の開発のために、同アッセイシステムを用いた研究を進める予定である。

結論

Eomes陽性Th細胞とSPMS患者の極めて深い関連を明らかにした（12）。本研究を通じて、この病原性T細胞を同定し、その機能を識別するために必須の新しい表現型マーカーを見出した。私たちが確立したグランザイムBのアッセイ法は、Eomes陽性Th細胞の機能を定量する有効な手法であり、SPMS患者に見られるこれらの異常なTh細胞の機能阻害に役立つ治療剤の同定にも有効である。CNSの慢性自己免疫性炎症をともなう私たちの新しいマウスモデルは、SPMS研究のための非常に興味深い機会を提供し、同モデルを用いることでSPMSの新しい治療標的を与えるEomes依存性の病態機序が明らかとなった。

共同研究者

- 1) 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）
- 2) 大木 伸司（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部）

【緒言】

我々は最近、日本人多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）コホートから欠失型コピー数多型（Copy number variations, CNVs）が疾患感受性に大きな影響を与えていることを発見したが、このCNVsがMSの免疫動態に与える影響は不明であった¹。その欠失型CNVsはT細胞受容体（T cell receptor, TCR） α 鎖からTCR δ 鎖の遺伝子断片が存在する7番染色体、TCR γ 鎖遺伝子断片が存在する14番染色体に存在していることから、何らかの原因でTCRの遺伝子再編成に偏りが生じて、それが疾患感受性増大に繋がるという仮説を立てた。そして、動物実験モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE）において、末梢でインターロイキン（interleukin, IL） -1β やIL-23により刺激を受けてIL-17産生能を得て、その病原性に関与することが報告されているが、MSにおける役割が十分解明されていない $\gamma\delta$ 型T細胞に注目した。

本研究では、フローサイトメトリーによる末梢血T細胞サブセット解析と次世代シーケンサーによるRNAシーケンス解析によって、MSにおける $\gamma\delta$ 型T細胞異常の意義を解明し、新規治療標と疾患バイオマーカーの開発を目指すことを目指している。

【対象】

現時点まで実施したフローサイトメトリーによる解析では健常者20名、MS患者34名を対象とした。

【方法】

当科外来に通院している寛解期で抗アクアポリン4抗体陰性のMS患者、および健常対照者を対象とした。MS患者を疾患修飾薬投与がない群とインターフェロン（interferon, IFN） β 投与中の群に分けた。末梢静脈血を採取し、比重遠心法により末梢血単核細胞を分離した。末梢血単核細胞は、各種抗体による表面抗原染色およびphorbol 12-myristate 13-acetateとionomycinによる刺激を行った後の細胞内サイトカイン染色を実施し、マルチカラーフローサイトメトリーで解析した。

【結果】

フローサイトメトリーによる末梢血単核細胞のサブセット解析までの結果を示す。欠失型CNVsを有するMS患者では全 $\gamma\delta$ 型T細胞におけるV δ 2陽性細胞の割合が、健常対照者と比較して著減していた（ $47.10 \pm 23.71\%$ vs. $22.50 \pm 17.72\%$, $P=0.0067$ ）。また、V δ 2およびV γ 9陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞も同様に著減していた一方で、V δ 1およびV δ 2のいずれも陰性の $\gamma\delta$ 型T細胞が増加していた。欠失型CNVsを持たないMS患者と健常対照者の間では、有意な差は認められなかった。また、V δ 2陽性 $\gamma\delta$ 細胞におい

てIFN γ を産生するものの割合もまた減少していた。

【考察】

欠失型CNVsの部位から $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットに偏りがあるのではないかと仮説を立て、現時点までの段階で、サンプル数は少ないながらもMS患者において健常対照者と比較して $\gamma\delta$ 型T細胞のサブセットには一定の偏りがあることを見出した。末梢血リンパ球における $\gamma\delta$ 型T細胞、特にV δ 2陽性、V δ 2とV γ 9陽性細胞が減少していた。さらに、V δ 2陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞においてIFN γ 産生能が低下していることも示されている。

ヒト末梢血において、 $\gamma\delta$ 型T細胞はリンパ球の0.5-5%程度を占め、V δ 2およびV γ 9陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞が殆どを占めるとされている²。古くから、MS患者の髄液中や急性期MS病変において $\gamma\delta$ 型T細胞が存在することは知られていたが、その役割は明らかとなっていなかった³⁻⁵。最近、MS疾患モデルのEAEにおいて、脳内にIL-17産生 $\gamma\delta$ 型T細胞が早期から浸潤して、ヘルパーT細胞からのIL-17産生を促進すること⁶、ヒトMS患者再発期の髄液においても、IL-17を産生するCD161陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞が増加していることが報告されており⁷、MSにおける病原性が示唆されていた⁸。われわれの今回の検討では、寛解期MS患者の末梢血で $\gamma\delta$ 型T細胞の中で特にV δ 2V γ 9陽性 $\gamma\delta$ 型T細胞が減少しており、その役割は今後の検討で明らかとしていく予定である。

【課題と現在の進捗】

現在、フローサイトメトリーによる末梢血リンパ球サブセット解析は徐々にサンプル数を増やしながら継続中である。また、MS患者および健常対照者の $\gamma\delta$ 型T細胞をセルソーターにより単離し、それぞれの遺伝子発現の差をRNAマイクロアレイ法で解析する検討を近日中に実施する見込みである。

また、MS患者と、年齢・性別を合致させた健常対照者の末梢血からRNAを抽出してcDNAを作成し、adaptor ligation PCR法により増幅したのち、次世代シーケンサーにより α 、 β 、 γ 、 δ 各TCR遺伝子のV、D、J領域遺伝子のパターンを解析する検討は現在データ解析中である。今後は、MS患者末梢血からT細胞を分離し、T細胞受容体遺伝子領域を標的としたsingle cell sequenceを行い、配列を同定することも目指している。

【結論】

欠失型CNVsを有するMS患者では、健常対照者と比較して異なる $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットを持つことが示されたが、今後も症例数を増やして詳細に検討を進める必要がある。

【研究協力者】

吉良 潤一（九州大学医学研究院 神経内科学）

松下 拓也（九州大学医学研究院 神経内科学）

中村 優理（九州大学医学研究院 神経内科学）

グザリアイ・ママティジャン（九州大学医学研究院 神経内科学）

吉開 泰信（九州大学生体防御医学研究所 感染制御学）

【参考文献】

1. Sato S, Yamamoto K, Matsushita T, et al. Copy number variations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2015; 78: 762-774.
2. Paul S, Shilpi and Lal G. Role of gamma-delta (gammadelta) T cells in autoimmunity. *J Leukoc Biol* 2015; 97: 259-271.
3. Wucherpfennig KW, Newcombe J, Li H, et al. Gamma delta T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4588-4592.
4. Selmaj K, Brosnan CF and Raine CS. Colocalization of lymphocytes bearing gamma delta T-cell receptor and heat shock protein hsp65⁺ oligodendrocytes in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6452-6456.
5. Poggi A, Zocchi MR, Costa P, et al. IL-12-mediated NKRP1A up-regulation and consequent enhancement of endothelial transmigration of V delta 2⁺ TCR gamma delta⁺ T lymphocytes from healthy donors and multiple sclerosis patients. *J Immunol* 1999; 162: 4349-4354.
6. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 2009; 31: 331-341.
7. Schirmer L, Rothhammer V, Hemmer B, et al. Enriched CD161^{high} CCR6⁺ gammadelta T cells in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 345-351.
8. Malik S, Want MY and Awasthi A. The Emerging Roles of Gamma-Delta T Cells in Tissue Inflammation in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol* 2016; 7: 14.

【緒言】

多発性硬化症（MS）は再発と寛解を繰り返し神経疾患病態が進行するが、既存のMS治療薬は病態進行に対する効果が低いことが懸念されている。MS病態の進行を顕著に抑制し、脳内ミエリンを保持させることが可能な根本的治療薬が臨床の場で強く望まれている。

環状ホスファチジン酸 (cyclic phosphatidic acid: cPA) は、真性（真正）粘菌 *Physarum polycephalum* から初めて単離された独特の環状構造をもつ脂質メディエーターである。cPAは粘菌のような特殊な生物のみに存在する物質ではなく、多くの生物種に普遍的に存在する脂質メディエーターであることがわかっており、ヒトの血清中には100nM程度のcPAが含まれていることがわかっている [1]。cPAは、リゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: LPA) と構造が類似しているが、グリセロール骨格の sn-2 位と sn-3 位に環状リン酸基を持つ非常に特徴的な構造を有しており、これまでに、その環状リン酸構造がcPA特異的な種々の生理活性に不可欠であることが示されてきた [2, 3]。これまでにcPAに関して、神経細胞の生存と分化促進、侵害受容性の痛みと神経障害性疼痛の抑制など種々の生理活性が共同研究者の室伏らにより報告されており、さらに我々はMSモデルマウスを用いて、cPAの脱髄抑制効果を報告した [5]。

本研究は生体内でより有効な化学合成誘導体2ccPAをMS治療薬として開発することを目標として、2ccPAの自己免疫性（EAE）、非自己免疫性（クプリゾン）2つのMS病態モデルマウスに対する治療効果を検討するため、以下の研究を行った。

【対象・方法】

自己免疫性の脱髄を反映する実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルマウスを用い、自己免疫誘導後30日間飼育し2ccPAを連日腹腔内投与した。脱髄病態の進行をEAEスコアにより評価、脊髄組織を染色し免疫細胞の浸潤を評価した。

ミエリン形成細胞であるオリゴデンドロサイト特異的細胞死を引き起こす非自己免疫性クプリゾン誘導MS病態モデルマウスは、クプリゾンを含む粉末飼料の経口摂取により脱髄が進行し、さらに再発期、寛解期を有し、人の病態を反映するモデルとしてMS研究に広く利用されている [7, 8]。本研究は脱髄が最も進行する5週間後までクプリゾン含有餌で飼育し、同時に2ccPAを腹腔内投与した。脳梁組織のミエリン特異的染色によりミエリン量を評価、Q-PCR法による脳内炎症性マーカーの遺伝子定量解析、ローターロードを用いた運動機能試験を行った。

【結果】

2ccPAは自己免疫性（EAE）、非自己免疫性（クプリゾン）の両MSモデル動物において顕著な脱髄改善効果が得られた。

自己免疫性（EAE）モデル

1. 2ccPAは病態スコアの進行を抑制した
2. 2ccPAはT細胞、マクロファージなどの免疫細胞の浸潤を抑制する作用を示した

非自己免疫性（クプリゾン）モデル

1. 2ccPAが神経脱髄を抑制する作用を示した
2. 2ccPAはNLRP3インフラマソーム抑制およびグリア細胞の活性化抑制により神経炎症抑制効果を示した
3. 2ccPAは運動機能障害を改善した

また、MS治療の観点から、脱髄病態発症後からの2ccPA投与による脱髄抑制効果、および、寛解期におけるMS病態改善を促進することも明らかとしている（現在論文投稿中）。

【考察】

本研究は、自己免疫性（クプリゾン）モデル、非自己免疫性（EAE）モデルを用い、MS病態の様々な発症要因に対し多角的な評価を行い、2ccPAの脱髄抑制効果を示した。しかし、cPAは特異的な受容体・結合タンパク質が同定されておらず、脱髄抑制の詳細なメカニズムは未だ不明である。現在申請者は、2ccPAの神経炎症抑制、脱髄抑制メカニズム探索の一つとして、2ccPAを投与したマウス脳組織の脂質網羅解析、GeneChip解析を進行中である。さらに、2ccPAを投与した種々の臓器・血液サンプルを採取し、質量分析法を用いた体内動態の解析、また脳凍結切片上でのイメージング解析を行い、2ccPAが脳のどの部位に働いているか局在解析を行っている。

【結論】

2ccPAは自己免疫性（EAE）、非自己免疫性（クプリゾン）の両MSモデル動物において顕著な脱髄改善効果が得られた。つまり2ccPAは再発寛解型MS、進行型MSの全MS患者を対象とした治療薬になる可能性がある。

【研究協力者】

吉川 圭介（埼玉医科大学薬理学 講師）
丸山 敬（埼玉医科大学薬理学 教授）
室伏 きみ子（お茶の水女子大学 教授／学長）
後藤 真里（お茶の水女子大学 准教授）

【謝辞、他の助成金】

本研究をご支援いただきました日本多発性硬化症協会に深く感謝申し上げます。また本研究に常に的確な御助言をいただいています、埼玉医科大学総合医療センター神経内科の野村恭一教授、深浦彦彰准教授に深くお礼申し上げます。本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）創薬支援ネットワークの支援を受け実用化を目指し研究開発中である。

【参考文献】

1. Murakami-Murofushi K et al. *Biochem. Biophys. Acta* 2002; 1582: 1-7.
2. Gotoh M et al. *European journal of pharmacology* 2010; 649, 206-209.
3. Gotoh M et al. *PloS one* 2012; 7, e51093.
4. Yamamoto S et al., *European Journal of Pharmacology* 2014; 741. 17-24.
5. Uchiyama A et al. *Biochimica et biophysica acta* 2007; 1771, 103-112.
6. Nozaki E et al. *Biochimica et biophysica acta* 2011; 1811, 271-277.
7. Iwasa K, Yamamoto S et al (These two authors contributed equally to this work.).
Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2014; 91 175-182.
8. Matsushima GK, & Morell P. *Brain pathology* 2001; 11, 107-116.

睡眠障害による神経活性化を介した 多発性硬化症モデルEAEの病態増悪機構の研究

北海道大学 遺伝子病制御研究所 分子神経免疫学教室
有馬 康 伸

緒言

慢性的な睡眠障害は、多くの病気の発症率を増加させることが知られており、多発性硬化症患者においても睡眠障害が多く見られる。しかし、睡眠障害が多発性硬化症病態にどのように寄与するかについては明らかとなっていない。これまで我々は、神経活性化による炎症増悪機構の解析を行ってきた。具体的には多発性硬化症モデルEAEを用いて、抗重力筋からの感覚-交感神経活性化が、第五腰髄背側血管にてノルエピネフリンを分泌させ、それに引き続く血管内皮細胞からの過剰なケモカイン産生が血液脳関門に免疫細胞のゲートを形成して病気を誘導することを報告した (Arima et al Cell)。また神経活性化の影響が強い第五腰髄は病態の進行に伴い、浮腫や虚血性再還流が起り、病態形成の基盤となることも明らかにした (Mori et al Int. Immunol)。さらに疼痛が病態の再発を誘導することも明らかとした。具体的には、疼痛刺激によって誘導される神経活性化がMHCクラス2分子を高発現したモノサイトを脊髄腹側血管へ集積させ、抗原提示によって活性化した自己反応性T細胞由来のIL-17などが過剰なケモカイン産生を誘導し、病態を再発させることを報告した (Arima et al eLife)。これらの結果をもとに、睡眠障害によって誘導されるEAE病態の増悪について解析した。具体的には睡眠障害による過剰な神経活性化が、どの部位で、どのような分子機序にて免疫系を制御し、EAEモデルの炎症病態の増悪に寄与するか解析し、最終的に新規の治療法、治療薬を創出することを目的とした。

実験方法

まず睡眠障害モデルでの神経活性化部位の同定と、病原T細胞の侵入口の同定、炎症増悪に関与する分子群の同定を行った。当該モデルでの重要な神経活性化部位を神経活性化マーカーであるc-fosに対する免疫染色等を用いて解析した。特定した神経の活性化が実際に病態に寄与するかについては、局部的に組織を破壊し、病態増悪の抑制が見られるかどうかを解析した。次に神経活性化により形成される免疫細胞の中樞神経系への侵入口を免疫染色法により同定した。さらに分泌される炎症増悪に重要な分子群について解析を行った。先に同定した免疫細胞の侵入口を指標とし、その局所炎症部位を用いてRNAシーケンス解析を行い、有為に上昇する分子群を同定した。得られた重要因子に関しては、in vivoにおいて中和抗体を用いて、炎症増悪に対して機能的であるかを検証した。

結果

睡眠障害モデルマウスに多発性硬化症モデルEAEを誘導する病原CD4T細胞を移入すると、通常のEAEで見られる尾部や後肢の麻痺が起らなかったのに対し、致死性の胃十二指腸潰瘍が生じることが明らかとなった。本病態増悪の機構を明らかにするため、まず睡眠障害モデルでの神経活性化部位を

解析すると、室傍核での有為な神経活性化上昇が見られた。当該部位の重要性を検証するため、室傍核を部分的に破壊した結果、病態の増悪は軽減された。次に室傍核での神経活性化がどの部位へ免疫細胞の侵入口を形成するかについて解析を行うと、第三脳室周囲の血管で侵入口が形成されていた。この侵入口は室傍核の破壊により、消失することから睡眠障害による室傍核の神経活性化が、特定血管での炎症を誘導することを示唆している。次に当該侵入口形成に重要な分子の同定を行った結果、CCL5ケモカインにより免疫細胞が特定血管へ集積することが侵入口形成に重要であることが示された。実際に中和抗体でCCL5を阻害した場合には、病態増悪が抑制された。最後に致死性の胃十二指腸潰瘍の発症機構を解析した。一般的に胃十二指腸での潰瘍は、迷走神経の過度な神経活性化が大きく関与していることが知られていたため、当該モデルにおいても迷走神経核での解析を行った結果、顕著な神経活性化亢進が見られた。さらにこれらの神経活性化は、第三脳室周囲で起きた炎症を起点とし、視床下部背内側核の活性化を介して誘導されることが明らかとなり、特定血管での炎症の抑制、迷走神経切除により病態の劇的な増悪が抑制された。

考察

睡眠障害ストレスによる室傍核での神経活性化は、病原CD4T細胞の脳への直接的な浸潤を誘導し、そこで生じた炎症が、新たな神経回路（視床下部背内側核、迷走神経）を活性化することで生体の恒常性を破綻させることが明らかとなった。本研究は、睡眠障害ストレスが脳内に直接的に炎症を誘導してしまうこと、さらにそれに伴い末梢臓器においても機能不全を起こしてしまうことを示唆しており、ストレスがどのように病態を増悪するのかの一部を明らかとした。多発性硬化症患者においても腸疾患の発症を起こす場合があることから、中枢炎症を抑制することで、副次的に生じる症状を緩和できる可能性も示唆された。睡眠障害ストレス以外にも、脳内での過剰な神経活性化は、配位する血管での炎症を誘導し、様々な固有の末梢臓器の機能不全を起こしている可能性が十分にあるので、今後も各種神経活性化モデル、他の病態モデルを用いてどの脳内部位の炎症が、どの臓器に影響するかの詳細を同定するとともに、RNAシーケンスの結果を基盤とした創薬ターゲットの探索も進める予定である。

共同調査研究者

村上正晃

（北海道大学遺伝子病制御研究所、大学院医学院、分子神経免疫学教室 所長・教授）

参考文献

1. Arima, Y., D. Kamimura, T. Atsumi, M. Harada, T. Kawamoto, N. Nishikawa, A. Stofkova¹, T. Ohki, K. Higuchi, Y. Morimoto, P. Wieghofer, Y. Okada, Y. Mori, S. Sakoda, S. Saika, Y. Yoshioka, I. Komuro, T. Yamashita, T. Hirano, M. Prinz, M. Murakami. A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model.
eLIFE 4: e08733 2015
2. Mori Y[#], M. Murakami^{#*}, Y. Arima[#] ([#], equal contribution), D. Zhu, Y. Terayama, Y. Komai, Y. Nakatsuji, D. Kamimura, and Y. Yoshioka. Early pathological alterations of lower lumbar cords detected by ultra-high field MRI in a mouse multiple sclerosis model.
Int Immunol. 26(2): 93-101, 2013
3. Arima Y., M. Harada, D. Kamimura, J-H. Park, F. Kawano, F. E. Yull, T. Kawamoto, Y. Iwakura, U. A.K. Betz, G. Márquez, T. S. Blackwell, Y. Ohira, T. Hirano, and M. Murakami. Regional Neural Activation Defines a Gateway for Autoreactive T Cells to Cross the Blood-Brain Barrier.
Cell 148, 1-11, 2012

「2017 年度（平成 29 年度）医学研究助成について」のお知らせ

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会は下記の要領で調査研究助成を行います。

- 1) 助成対象は多発性硬化症（MS）に関する基礎または臨床研究とします。
- 2) 助成金は 140 万円以内とし、件数については 3 件以内とします。
（但し、金額及び件数については、本協会の都合により変更することもあります。）
- 3) 応募資格
MS の基礎または臨床研究に従事する若手研究者を対象とします。
平成 29 年 4 月 1 日現在で満 39 歳以下の方が対象になります。
（日本の大学、医療機関、研究所等に所属している方に限ります。
国籍は問いません。）
- 4) 応募方法
応募者は所定の申請書に必要事項を P C で記入し（手書きの場合、楷書）下記の事務局へ郵送してください。申請書は事務局へご請求ください。
〒 111-0042 東京都台東区寿 4 丁目 1 - 2
特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 事務局
問い合わせ先：電話 (03) 3847 - 3561
ファックス (03) 3842 - 0901
E-mail : jmssofc@gmail.com
- 5) 申請受付期間
平成 29 年 7 月 1 日から 8 月 31 日までとします。
- 6) 審査方法及び通知
選考委員会で審査の上、9 月末にその結果を申請者に書面にて通知いたします。
- 7) 助成金交付日
平成 29 年 10 月中旬以後実施します。

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
事務局

2016 年度（平成 28 年度）寄付者一覧

日本 MS 協会の活動は下記の方々のご支援により行われています。

1. 寄付金－法人

**世界から「健康と環境」をテーマに
豊かなライフスタイルをお届けします**

三栄コーポレーションは、創業70周年を迎えた生活雑貨の専門商社です。海外に20拠点を有し、OEM(卸売)とブランド事業の2分野を展開しています。

- ☐ 主な取扱いブランド：BIRKENSTOCK、Kipling、mod's hair、Vitantonio
- ☐ 主なOEM取引先：(株)良品計画様



**SANYEI
CORPORATION**

〒111-8682 東京都台東区寿4丁目1番2号
電話(03)3847-3500(代) FAX(03)3842-0901
<http://www.sanyaicorp.com>

深く思いやる。人生を変える。

バイオジェンは、最先端の科学と医薬品研究を通じ、深刻な神経疾患、自己免疫疾患、希少疾患領域における革新的な治療薬を創薬開発し、世界中の患者さんにお届けしています。そして、変化をもたらすことに情熱を注いでいます。

バイオジェン・ジャパン株式会社
www.biogen.co.jp



Biogen

CA-JPN-0009(1)
2016年6月作成

THE KAITEKI COMPANY

三菱ケミカルホールディングスグループ



一人を愛する気持ちで、世界も愛したい。そして田辺三菱製薬は、国際創業企業へ。



田辺三菱製薬

<http://www.mt-pharma.co.jp>

**早く治ってほしい
という願いを、
チカラに。**



バイエル薬品株式会社
<http://www.bayer.co.jp/byl>

**「イノベーションに情熱を。
ひとに思いやりを。」**

アスビオは第一三共グループの先鋭的な創業企業として、医療の未充足ニーズに応える画期的新薬の創出を目指し、ファースト・イン・クラス創薬に邁進いたします。



アスビオファーマ株式会社

兵庫県神戸市中央区港島南町 6-4-3
www.asubio.co.jp



**新薬が生まれる。
世界が変わってゆく。**

創造で、想像を超える。

すべての薬は患者さんのために
CHUGAI **中外製薬**
Roche ロシュグループ

2. 寄付金 - 法人

3万円以上： 武田薬品工業株式会社
西部ガス株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
株式会社天城

3,000円以上：株式会社 EMI プランニング
株式会社エソテリック

3. 寄付金 - 個人（あいうえお順）

3万円以上：

和泉 武久 和泉 慶男 佐々木 融 藤原 一男 水谷 裕之
匿名 （1名）

3,000円以上

秋場 寛子	穴原 光興	新井 秀夫	有田 祐一	石黒 明博
石黒健太郎	池田 逸夫	糸山 泰人	井下 利明	今井 靖容
上原 千代	宇津野和俊	宇津野嘉彦	宇津野隆元	太田有希子
大矢 一貴	岡田 親	隠地 勝利	加賀谷達之助	金子 昌男
釜井 哲郎	神前 久美	神谷 直晴	辛嶋 伸生	川畑 道彦
河原井敬一	北村 君夫	鯉田 一司	小林 敬幸	小林 和民
近藤 裕子	斎藤恵美子	坂本 愛子	坂本 伸之	佐久間幹博
佐野 好裕	佐野 雅彦	佐橋 将人	島田 稔	島軒広治郎
首藤都雅子	鈴木 基晴	清水 誠二	清水 由季	柴田 渉
柴田浩一郎	下佐 洋子	城之尾辰美	曾我 知良	高木 秋夫
高島 良平	高橋 鶴雄	田杭由美子	田付 景之	田中 一郎
田山 絵理	田山 敬一	坪川恵美子	出口 彰宏	寺本 将憲

東海林輝行	戸賀崎秀彰	時川 陽子	豊田寿太郎	内藤 恒雄
中島 健吉	中島 莊次	中川 繁樹	中西 正治	長堀 守弘
永松 利之	中村雄二郎	永山 智士	西垣 隆夫	西垣 典昭
根石 朗	野村 恵	畑 明	春山 恵吾	林 幹治
樋口 功	樋口慎一郎	樋口としゑ	富士原芳子	細貝 和雄
前島 悠二	松浦 均	松田 順栄	松本 寛器	丸尾 清治
水上 洋	水越 雅己	水谷 圭介	水谷 洋介	水野 英次
箕輪 達夫	美原 健一	宮下 素直	三好 幸彦	村岸 由宇
村瀬 嚴子	村瀬 司	森 茂一	森 昌彦	矢追 宏一
安川 達雄	山田 潤	山田 伸子	山本 勇	山本 剛嗣
山本 悟	吉田 修造	米田 良浩	米田るり子	横尾 泰子
横田 祐三	流郷 善信	渡辺 泰子	渡辺小夜子	
匿名 (1名)				

(以 上)

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会 決算報告書

2016 年度 活動計算書

2016 年 4 月 1 日～ 2017 年 3 月 31 日

(円)

科 目	金 額		
1. 経常増減の部			
(1) 経常収益			
受取会費			
受取会費			
- 法人	50,000	50,000	
受取会費計			
受取寄付金			
受取寄付金			
- 一般個人	2,291,500		
- 正会員	104,000		
- 法人	2,230,000	4,625,500	
受取寄付金計			
その他収益			
受取利息	17	17	
その他収益計			
経常収益合計			4,675,517
(2) 経常費用			
事業費			
■MS に関する研究、調査の助成事業		1,021,944	
■MS に関する国際的情報交換事業		173,290	
■MS に関する刊行物発行事業		726,228	
■MS に関する公衆教育及び啓蒙活動事業		802,467	
■MS 患者の福祉に関する事業及び助成事業		110,000	
事業費計		2,833,929	
管理費			
給料手当	860,000		
旅費交通費	170,316		
交際費	10,000		
通信運搬費	2,117		
消耗品費	11,170		
新聞図書費	2,000		
支払手数料	64,334		
租税公課	4,232		
管理費計		1,124,169	
経常費用合計			3,958,098
当期経常増減額			717,419
2. 経常外増減の部			
(1) 経常外収益			
経常外収益合計			0
(2) 経常外費用			
経常外費用合計			0
当期経常外増減額			0
税引前当期正味財産増減額			717,419
当期正味財産増減額			717,419
前期繰越正味財産額			1,435,589
次期繰越正味財産額			2,153,008

2016 年度 貸借対照表

2017 年 3 月 31 日現在

(円)

資 産 の 部		負 債 の 部	
流動資産		流動負債	
普通預金	1,791,034	未払金	63,026
郵便振替口座	425,000	流動負債合計	63,026
流動資産合計	2,216,034	固定負債	
固定資産		固定負債合計	0
固定資産合計	0	負債合計	63,026
		正味財産の部	
		前期繰越正味財産	1,435,589
		当期正味財産増減額	717,419
		正味財産合計	2,153,008
資産合計	2,216,034	負債及び正味財産合計	2,216,034

2016 年度 財産目録

2017 年 3 月 31 日現在

(円)

科 目	金 額		
資産の部			
流動資産			
普通預金	1,791,034		
-- 三菱東京UFJ銀行 NO.1	1,791,034		
郵便振替口座	425,000		
-- 浅草	425,000		
流動資産合計		2,216,034	
固定資産			
固定資産合計		0	
資産合計			2,216,034
負債の部			
流動負債			
未払金	63,026		
-- 給料・交通費	35,768		
-- 三栄コーポ	902		
-- 中島	26,356		
流動負債合計		63,026	
固定負債			
固定負債合計		0	
負債合計			63,026
正味財産合計			2,153,008

あ と が き

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
事務局長 中 島 莊 次

2月26日の東京マラソンを走破した米国人女性MS患者シェリルさんが「第6回市民公開講演会と親睦交流会」に参加して様々なエピソードをご披露してくれました。彼女から米国より次のメッセージが届きましたので、ここにご紹介いたします。お読みください。

My husband Brian and I were fortunate our trip to Tokyo coincided with the Japan MS Society 6th MS Seminar. JMSS honored us by allowing us to speak before the Japanese MS community about my quest to become the first person with MS to run 7 marathons on 7 continents in one year, as well as how we handle living with MS.

I talked about the marathons to date and how I overcome hardships of MS. Cape Town was my first run and it was delightful. I had no MS issues. However, Buenos Aires was hot and I experienced strong electric shocks. I was miserable. To improve my mood, I reflected on all the good things in my life. When I did this, my MS symptoms subsided and I finished happy. The third run was in Honolulu and I knew the heat would be hard on me. I concentrated on being positive and enjoying the experience. My right leg was very weak, but I was not ashamed of walking and I made it to the finish line with a smile. The marathon on Antarctica was quite the opposite of Honolulu as it was freezing cold with a hard rocky running surface. The rocks were very difficult because I have foot drop and wear an ankle-foot orthotic (AFO). The marathon in Tokyo was spectacular. There were so many runners, spectators (including JMSS!) and skyscrapers that it kept my mind occupied. I had bloody chaffing from my AFO and knee pain but, again, focusing on the good things in life helped me manage the MS problems.

Brian spoke of how he helps me as a care partner. We have both adopted a healthy lifestyle of eating wholesome nutritious food; we exercise daily; and we always communicate about our feelings and help each other solve problems. We do these things to have a happy life despite MS.

The attendees seemed to connect with us and may have learned some helpful ideas. We tried to show that it does not matter where you live in this world, what your level of physical fitness is, or where you are with disease progression, we are all part of the same community and we need to support each other. I believe meetings like this help strengthen the MS community, not just through education we learn from the doctors but also by making personal connections. Together we can beat this disease! Brian and I extend a big thank you to JMSS for including us in this meeting and for helping all of us living with MS.

本協会は40周年の佳節を迎えました。(1977 - 2017)。過去ご寄付をいただきました法人、個人のすべての皆様、本協会を運営してくださりましたすべての皆様に感謝いたします。3年後の東京オリンピック・パラリンピックには多くのMS患者様も訪日されると思います。本協会の役割をしっかりと考慮して今からできることを用意したいと思います。またその先の創立50周年目指して、また今日から本協会の使命をきちんと実行して参ります。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

平成29年7月吉日