

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：二次進行型多発性硬化症の画期的な新規治療の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 氏名 山村 隆（神経研究所免疫研究部 部長）
3. 研究開発の成果

二次進行型多発性硬化症（SPMS）は、慢性の炎症と神経変性が進行する難治性病態を呈し、研究が遅れており確立した治療法もない。本研究では基礎研究と患者サンプルを用いた解析を双方向性に橋渡しするトランスレーション研究（TR）によって、SPMS の新たな治療法や診断法の確立に向けた研究を進めている。本研究は NR4A2 cKO マウスに誘導した MS モデルが SPMS 病態を再現し、転写因子 Eomes を発現する CD4 陽性 T 細胞（Eomes+Th 細胞）が SPMS に代表される中枢神経系慢性炎症で決定的な役割を果たすという我々の発見を核にしている（Raveney, Oki, Yamamura : Nature Comm 2015）。この成果を新規治療へと発展させるために、本年度は実用化が期待される複数のサブテーマに関して研究を展開している。SPMS の新規治療標的分子の探索に関しては、1) SPMS モデルマウスの中枢神経系内に集積した Eomes 陽性 Th 細胞のマイクロアレイ解析を実施し、同細胞が選択的に発現する遺伝子産物の中から、新規治療標的の候補分子の同定に成功した（未発表）。2) マウスと平行してヒト Eomes 陽性 Th 細胞の細胞表面分子の発現プロファイルを明らかにし、末梢血中の同細胞を SPMS の診断マーカーとして応用するためのデータを取得した。3) Eomes 陽性 Th 細胞が発現する CD226 に対するモノクローナル抗体の投与により、SPMS 病態が有意に抑制されることを確認し、ヒト CD226 抗体取得に向けた準備を進めた。4) PAR-1 阻害剤による SPMS モデルの治療効果と、Par-1 活性化剤による SPMS モデルの病態増悪を、それぞれ確認し、企業が開発した PAR-1 阻害剤のリポジショニングによる SP-MS 治療薬開発の可能性を検討した。また遺伝子改変動物を用いて Granzyme B の関与を解析し、Granzyme B による Par-1 活性化経路が SPMS の治療標的になりうることを示した（以上、NCNP 神経研究所で実施）。

SPMS の新規治療法の実用化やコンパニオン診断薬の開発に向けて、患者サンプルを用いた解析は必須である。このために NCNP 内で患者登録を促進するシステム構築の努力を継続した。また髄液細胞フローサイトメーター解析を TR 研究の枠組みで円滑に実施するために、NCNP 研究所と臨床部門の連携を進め、国内唯一と言える体制を整備した。血液サンプル収集についても部門を橋渡しするマネジメント体制を構築した。SPMS 発症における腸内細菌叢の関与を検証するために、NCNP 外部の研究者との連携も進めた。腸内細菌由来の 16rRNA 配列を次世代シーケンサーに供し、それらの DNA 配列データを計画通りに収集したほか、高線維食ならびに短鎖脂肪酸投与による EAE 修飾実験も実施した。また SPMS の動物モデルおよび SPMS 患者由来サンプルから得られた網羅的遺伝子解析データに対して、分子間ネットワーク解析を行い、免疫システムへの影響や薬効の評価に関する新規バイオマーカーの同定を進めた。

4. その他
特になし。