

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多発性硬化症における革新的な医薬品等の開発を促進させる研究

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

我々は最近、中枢神経系慢性炎症に関与する新たなリンパ球サブセット（Eomesodermin+ T helper cells; Eomes+Th cells）の存在を報告し、同細胞が二次進行型多発性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis; MS）を含む慢性炎症の治療標的になることを示唆した（Raveney, Oki, Yamamura, Nature Comm 2015）。本研究開発の目的は、この新しい病原性 T 細胞の生物学的特性を明らかにし、同細胞の関与する炎症経路を阻害する新規治療薬を開発することにある。多発性硬化症（MS）は、Th1 細胞や Th17 細胞の関与する再発寛解型 MS (RRMS) と、自然免疫と神経変性過程が重視される進行型 MS (PMS) に大きく分けられる。既存薬および新規治療薬は RRMS には有効であるが、経年的に RRMS から移行する二次進行性 MS (SPMS) には無効である。我々は、RRMS 病態に関わる NR4A2 を欠損したマウス (NR4A2cKO) に EAE を誘導することによって、SPMS に類似した中枢神経慢性炎症を再現できることを示した (Nature Comm 2015)。同マウスの慢性炎症巣には、転写因子 Eomes を発現し granzyme B を介した細胞障害性を CD4 陽性 T 細胞 (Eomes+ Th 細胞) が関与し、Eomes 遺伝子のターゲティングにより病態が有意に改善した。同 T 細胞の頻度は、SPMS 患者血液および髄液において有意に増加していたから、SPMS の慢性炎症で重要な役割を担うことが推測されている。本研究事業では、Eomes+ Th 細胞の介在する慢性炎症に対する画期的治療法を確立するために、同細胞の生物学的特性の解明（表面抗原、機能、分化・発生経路）、Eomes 分子の阻害薬シーズの獲得、コンパニオン診断薬 (CoDx) 開発 などの研究を進めている。

SPMS モデルマウスの中枢神経 (CNS) に集積した Eomes 陽性 Th 細胞の TCR レパトア解析を進め、シングルセル解析による性状解析を行った。その結果、SPMS モデルマウスの中枢神経 (CNS) に集積した抗原提示細胞が、Eomes 陽性 Th 細胞の誘導に関与していることを見出した。現在、網羅的遺伝子発現解析による分子機序の解明と治療標的としての意義について研究を進めている。Eomes 阻害剤のスクリーニングに関しては、OCDD 化合物ライブラリーから上位 1000 化合物を抽出して構造検討を行い、スーパーコンピューターによる分子動力学計算を開始した。またヒト末梢血を用いた比較的高感度な Eomes 阻害剤のスクリーニング法の確立にも成功した。

4. その他

なし