

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 吉良 潤一

疾 患 名； 多発性硬化症（MS）

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	昭和 48 年度 （黒岩義五郎）	わが国初の全国臨床疫学調査を実施し、日本人 MS の臨床像が欧米白人の MS と異なることを発見した。	P5-24
2	平成 9 年度 （納光弘）	日本人の MS が視神経脊髄型(OS-MS、アジア型)と通常型(C-MS、西洋型)に臨床的に分類され、両者で画像所見、相関する HLA が異なり、HLA の相違が疾患の表現型を規定していることを発見した（自己免疫機序を強く示唆）。	P15-16
3	昭和 60 年度 （井形昭弘）	HAM の発見と MS からの分離独立。HAM の病態解析を通じた MS の病態解明への寄与。	P349-355
4	平成 9 年度 （納光弘）	アトピー性脊髄炎の発見と MS からの分離独立、その病態解析を通じた MS の病態解明への寄与。	P17-18
5	平成 10、11、13 年度 （納光弘）	通常型 MS の疾患感受性遺伝子を同定した（ビタミン D 受容体、CTLA4、エストロゲン受容体）。	P21-22(H10) P25-27(H11) P26-28(H13)
6	平成 14 年度 （吉良潤一）	視神経脊髄型 MS の疾患感受性遺伝子を同定した（platelet-activating factor acetylhydrolase）。	P22-24
7	平成 15-16 年度 （吉良潤一）	視神経脊髄型 MS に特有な髄液サイトカイン・ケモカインプロフィールを見出した。	P60-61(H15) 抄録集 (H16) P28-29

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 10 年度 (納光弘)	HLA-DPB1*0501 関連視神経脊髄型 MS の臨床・免疫学的特徴を明らかにした。	P23-25
2	平成 10 年度 (納光弘)	患者生年からみた日本人 MS の特徴が変化しつつあることを発見した(環境因子の関与も重大である)。	P23-25
3	昭和 54 年度 (里吉栄二郎)	日本人と英国人の MS の臨床像を比較検討することにより、日本人と英国人で MS の病像が異なることを明らかにした。	P22-27
4	平成 11 年度 (納光弘)	日本人 MS の通常型患者において MRI 上、小脳、大脳病巣が増加しつつあることを発見。	P9-10
5	平成 11 年度 (納光弘)	日本人 MS 患者で、視神経脊髄型 MS はミエリン抗原のうち MOG に反応する T 細胞が樹立されやすく、一方、通常型 MS は PLP に反応する T 細胞が樹立される頻度が高いことを発見(両者は反応する自己抗原とそのエピトープが異なる)。	P19-21
6	平成 12 年度 (納光弘)	日本人 MS 患者、特に視神経脊髄型では髄液オリゴクローナルバンドの陽性率が低いことを明らかにした。	P15-17
7	平成 15 年度 (吉良潤一)	日本人 MS では戦後通常型(西洋型)MS の出現が明らかに増加していることを MRI で確定させた(環境因子が大きいことを支持)。	P20-22
8	平成 16 年度 (吉良潤一)	髄液上清中の多数のサイトカイン・ケモカイン、および髄液細胞内サイトカイン産生を同時測定する方法を開発し、視神経脊髄型 MS 特異的な変化を発見した。	抄録集 P28-29
9	平成 16 年度 (吉良潤一)	視神経脊髄型 MS、および本病型とオーバーラップの多い欧米人の neuromyelitis optica (NMO)とで共通して、特異的な IgG が出現すること、血管周囲の中樞神経組織に IgG と補体の沈着がみられることを明らかにした(液性免疫の関与も大きい)。	抄録集 P30-31

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成6年度 (高守正治)	MSの動物モデルEAEで、脳炎催起性MBP合成ペプチド66-88の経口投与により抑制が可能であることを発見(経口トレランスが有用であることを示唆)。	P52-54
2	平成14年度 (吉良潤一)	MSの動物モデルであるEAEで、arundic acidにより発症抑制、治療が可能であることを示した(アストロサイトの活性化を抑えることが治療につながることを示唆)。	P71-72
3	平成14年度 (吉良潤一)	MSの動物モデルであるEAEで、astrocyte-derived immune suppressor factor(AdIF)による治療が可能であることを示した。	P69-70
4	平成16年度 (吉良潤一)	MSの動物モデルであるEAEで、免疫制御作用および軸索伸長作用を持つrho kinase inhibitor(fasudil)が発症予防、治療、再発抑制効果を持つことを発見(本剤は経口薬があり、他疾患でも臨床応用されており、MSにも早期に臨床応用可能)。	抄録集 P60-61

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和60年度 (井形昭弘)	日本人のMSで急性期の治療法として副腎皮質ステロイド薬大量点滴(ステロイドパルス療法)が安全性や効果の面で優れていることを明らかにした。	P403-406
2	昭和60年度 (井形昭弘)	重症MS患者には血漿浄化療法が奏効する場合があることを示した。	P438-442
3	平成12年度 (納光弘)	日本人MSにおけるIFN-betaの治験結果をまとめ、視神経脊髄型MSでも有効であるという画期的な結果を得た。	P13-14
4	平成12年度 (納光弘)	ホスフォジエステラーゼ阻害薬の組み合わせによる抗炎症療法は安全で再発予防効果があることを発見。	P23-24

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 14 年度 (吉良潤一)	MS の動物モデル EAE で合成糖脂質 OCH コンパウンドによる治療が有効であることを発見(制御性 NK/NKT システムの重要性を指摘)。	P49-50
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1996年	Kiraらによる Asian type MS (視神経脊髄型 MS) と Western type MS (通常型) における HLA アリルの抗原頻度の相違点の発見	Ann Neurol 40:569-574
2	2004年	Lennonらによる neuromyelitis optica (NMO)と視神経脊髄型 MS に特異的な自己抗体(NMO-IgG)の発見	Lancet 364:2106-2112
3	2005年	Ishizuらによる視神経脊髄型 MS 特異的な髄液サイトカイン・ケモカインの変化の発見	Brain 2005 (in press)

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1991年	MSのHLA-DRB1*1501との相関を発見(遺伝的背景によって規定される自己免疫疾患であることを示唆)。	Tissue Antigen 38: 1-15
2	1980年	MSの分布が緯度によって規定されている(北ほど多い)ことの発見(環境因子の関与が大きい)。	Neurology 30: 61-79
3	1987年	MSがINF- $\gamma$ の投与で悪化することの発見(MSがTh1細胞の関与する疾病であることが示された)。	Neurology 37: 1097-1102

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1988年	MSの動物モデルであるEAEの発症が経口的にミエリン抗原を食べさせることで抑制されることの発見(経口トレランスの発見)	J Immunol 140: 440-445
2		臨床レベルでMSの発症予防に効果があるものは発見されていない。	
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1993 年	Interferon-beta 製剤が MS の再発防止に有効であることが見出された。	Neurology 43: 655-691
2	1995 年	グラチラマーが比較的軽症な MS の再発抑制効果を有することを発見。	Neurology 45:1268-1276
3	1997 年	免疫グロブリン大量静注療法が MS の再発を減らすことを発見。	Lancet 349: 589-593
4	2000 年	フォスフォジエステラーゼ阻害剤の 3 剤併用療法が MS の再発を抑制する効果をもつことを発見した。	Multiple Scler 6: 56-58
5	2003 年	再発型 MS において natalizumab(抗 VLA-4 抗体)が再発を著明に抑制することを発見。	N Engl J Med 348(1):15-23
6	2005 年	日本人でも interferon-beta 製剤が視神経脊髄型 MS も含めて欧米白人と同様に再発減少効果を持つことを無作為化二重盲検法により明らかにした。	Neurology 2005 (in press)

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1		世界的にみても、現在広く根本的に MS を治療する(完治せしめる)治療法の開発はできていない	
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	MS の臨床病型ごとのゲノムワイドアプローチによる疾患感受性遺伝子・疾患抵抗性遺伝子の同定。	あり	MS ワーキンググループを中心に遺伝子検索の協力体制を構築して進める。
2	発症に関する環境因子を、わが国の MS の病像と発症率の急速な欧米化から明らかにする。	あり	2004 年に実施された全国臨床疫学調査の解析結果を基に疫学調査を推進する。
3	MS、特に視神経脊髄型 MS に特有な髄液サイトカイン・ケモカイン変化をきたす原因を上流に位置するシグナル分子の解析から明らかにする。	あり	多施設共同研究で髄液の検索を進める。
4	MS に特有な自己抗原の同定。特に NMO-IgG など視神経脊髄型 MS の発症に関与する分子の同定をめざす。	あり	欧米の NMO の研究者と共同で推進。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	軸索障害機序の解明。	あり	軸索障害の MRI や MRS を用いた評価と培養系や動物モデルでの解析を並行して行う。
2	MS の再発期における Th1 細胞の活性化機序の解明。	あり	免疫調節細胞の機能障害と Th1 細胞の刺激分子の両面から解析を進める。

3	MS の血管関連因子の再発への関与の解明。	あり	VEGF など MS の再発に関与することが見出された血管関連因子の作用機序を動物モデルで解析する。
4	Th2 細胞の MS 病態への関与の解明。	あり	Th2 細胞の Th1 細胞の抑制による疾病抑制の面と、Th2 細胞による液性免疫亢進による神経障害の両面から解析を進める。

### ( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	血液脳関門レベルでの有害リンパ球の選択的侵入阻止による多発性硬化症発症・重症化の抑制	あり	モノクロナル抗体、siRNA を使った in vitro の実験と動物実験
2	遺伝子多型の検討によるテーラーメイド医療：IFN-b に対する応答性を決定している遺伝的背景からみた治療法の選択など	あり	全国臨床疫学調査からみた治療抵抗群の同定とその遺伝的背景の検討
3	フォスフォジエステラーゼ阻害剤・スタチン併用療法の開発	あり	動物モデルと臨床でのオープン試験による検討
4	インターフェロン療法抵抗性の再発 MS や重症視神経脊髄型 MS に対する好中球除去療法の開発	あり	動物モデルと臨床でのオープン試験の実施
5	MS の血管関連因子の阻害(抗 VEGF 療法など)による血液脳関門破綻の是正	あり	動物モデルと臨床でのオープン試験の実施



4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法 確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	経口 Rho kinase inhibitor (fasudil)による再発防止	あり		EAE で有効であり、他疾患で臨床応用されているので早期の臨床応用を図る。
2	Arundic acid(ONO2506)による再発防止	あり		EAE で有効であり、ヒトでの安全性と有効性の検討を進める。
3	わが国の MS の QOL 調査に基づいた患者の心理的ケア法の開発	あり		QOL の予備的調査結果を基に大規模調査を実施し、QOL 改善に有効な心理的ケア法の開発を図る。
4	視神経脊髄型 MS の重症化防止	あり		抗血管関連因子や抗好中球療法による治療法を開発。