特集：Human Immunology：疾患理解から治療へ 総 説

多発性硬化症における脳脊髄液 T 細胞ケモカイン受容体解析

佐藤和貴郎

Chemokine receptor expression of T cells in the cerebrospinal fluid of relapsing multiple sclerosis

Wakiro SATO

National Institute of Neuroscience, Department of Immunology, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

(Accepted February 13, 2014)

summary

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune-mediated chronic demyelinating disease of the central nervous system. The role of CD4+ T helper T cells in the pathogenesis of this disease is established. CD4+ T cells comprise various Th subsets, including Th1 and Th17 cells. The contribution of each T cell subset to MS pathology is not fully elucidated. As each Th subset have characteristic chemokine receptor expression patterns, we compared the frequency of various inflammatory chemokine receptor positive Th cells in peripheral blood with those from cerebrospinal fluid (CSF) for each MS patient. CCR2+CCR5+ CD4+ T cells were selectively enriched in the CSF of MS patients but not in other neurological diseases. Peripheral CCR2+CCR5+CD4+ T cells produced both IFN- γ and IL-17, expressed Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) and Osteopontin, and transmigrated in an in vitro blood brain barrier model more efficiently than other Th cells, suggesting a BBB-invading mechanism and an important role in the relapse of MS. This study illustrates the potential of method in which examining the combination of chemokine receptors could reveal a Th subset with disease-relevant function.

Key words——multiple sclerosis; Th17 cells; CCR2; osteopontin; MMP-9

抄 録

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄を特徴とする臓器特異的自己免疫疾患である。再発期と寛解期があり、再発には T 細胞が重要な役割を果たしている。中でも IFN- γ を産生する Th1 細胞とともに IL-17 の産生を特徴とする Th17 細胞の病原性が近年注目されている。Th1 細胞や Th17 細胞などのヘルパー T 細胞サブセットはそれぞれ特徴的なケモカイン受容体を発現する。Th1 細胞は CXCR3 や CCR5 陽性、Th17 細胞は CCR2 陽性 CCR5 陰性および CCR4 陽性 CCR6 陽性を特徴とする。再発寛解型 MS 患者の CD4+T 細胞における CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 の発現をフローサイトメトリーで調べたところ、末梢血 CD4+ T 細胞における各分画の頻度は健常者あるいは疾患コントロールと比較し有意な増加や減少を認めなかった。しかし再発期 MS 患者の脳脊髄液では CCR2+CCR5+ 細胞の頻度が末梢血中の頻度と比較し疾患特異的に増加していた。同細胞は活性化により IFN- γ と IL-17 の両者を産生、また血液脳関門の破綻に関わる Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9) の高発現や炎症惹起蛋白 Osteopontin (OPN) の高発現、さらに血液脳関門モデルの高い通過能をもっていた。このことから再発時に「先兵」として中枢神経系に浸潤しやすい細胞と考えられた。複数のケモカイン受容体の発現パターンを調べることで、疾患に関連する重要なリンパ球分画を同定できる可能性がある。

はじめに

多発性硬化症 (MS) は代表的な中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患である¹⁾。病変が脳・脊髄・視神経の様々な部位に (空間的多発)、時期を違えて繰り返し (時間的多発) 起こる点が特徴的である。中枢神経系を構成する有髄神経は髄鞘 (ミエリン) に

覆われているが、髄鞘の脱落を「脱髄」と呼び、MS 病理の重要な所見として 19 世紀に記載された。しかし近年、軸索障害や神経変性など神経細胞の障害が発症早期から起こることも明らかとなっている²⁾。疫学的には、女性に多く 20-30 歳代に発症のピークをもち、欧米白人に多くアジア人には少ないが、特定疾患受給者数の推移をみると過去 30-40 年間で本邦の患者数は急増しており現在約 2 万人の患者がいると推定される。

MS の臨床的経過には多様性があり、「良性 MS」と呼ばれる予後のよい一群の患者も存在するが、最も一般的な経過は、発症後しばらくは再発と寛解を繰り返す「再発寛解型」で、その後 5-20 年程度の年数を経て再発頻度は減少するが歩行障害など神経障害が徐々に進行する「二次進行型」に移行するパターンである。その免疫学的病態についてハーバード大の Weiner 教授は、「再発期」には獲得免疫系による自己免疫性の炎症性脱髄が中心的な役割を果たし、「進行期」には自然免疫系の関与が優位となり炎症より神経変性が目立つというモデルを提案している³⁾ (図 1)。進行期の病態は未解明の部分が多いが、「再発時」に CD4 陽性ヘルパー T 細胞が決定的な役割を果たすことは、MS の代表的な動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE) の多くの知見や、ゲノムワイド疾患関連遺伝子解析 (GWAS) の結果⁴⁾、さらに T 細胞に対する分子標的療法が再発抑制に有効であることなど、多方面から支持されている。MS は従来「Th1/Th2 バランス」が Th1 優位に傾いて発症する「Th1 病」と考えられてきたが、Th17 細胞の発見後、Th17 細胞の MS における「病原性」について、近年活発な研究が行われてきた。著者らの研究室では MS 患者の脳脊髄液中の T 細胞ケモカイン受容体発現に着目した解析を行い、再発に重要な役割を果たすと考えられる一群のヘルパー CD4+ T 細胞を同定した⁵⁾。本総説では、MS と Th17 細胞に関する最近の知見を交えつつ、主に同研究について紹介する。

図 1 多発性硬化症の経過と自己免疫病態

多発性硬化症の最も一般的な臨床経過を示す。再発寛解型の時期は CD4+T 細胞を中心とした獲得免疫系の役割が大きいのにに対し、進行型では、自然免疫系の役割が重要と考えられている。再発には CD4+T 細胞が関与することが、さまざまな観点から支持され、CD4+T 細胞をターゲットにした治療薬の開発が進められてきた。

ヘルパー T 細胞のケモカイン受容体

ケモカインシステムは、サイトカインの一種であるケモカインが対応するケモカイン受容体発現細胞に結合し、細胞内シグナル伝達を通して細胞遊走のみならず、細胞活性化や増殖など、さまざまな機能修飾を行う生体に不可欠な情報伝達系である⁶⁾。CD4+ T 細胞は分化の過程でケモカイン受容体の発現を変化させることが知られている。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞は CCR7 陽性でリンパ節中に存在するが、抗原提示細胞による活性化とともに CCR7 の発現を失い、エフェクターとなる。またメモリー CD4+ T 細胞は、CCR7 陽性の Central Memory と CCR7 陰性の Effector Memory に二分できる⁷⁾。Th0 細胞が Th1 細胞や Th2 細胞などサブセットに分化するとき、炎症性ケモカイン受容体を発現する (図 2)。その際、それぞれのサブセットごとに発現する受容体が異なる。例えば Th1 細胞は CXCR3 や CCR5 を発現しやすく、Th2 細胞は CCR4 や CCR2 を発現する傾向がある^{8,9)}。2005 年頃、Th1・Th2 細胞から独立した系列の細胞集団として Th17 細胞の存在がマウスで確認されたが、当初 Th17 細胞を特徴づけるケモカイン受容体は明らかではなかった。著者らは CCR2 と CCR5 の二つのケモカイン受容体の発現を調べ、CCR2 陽性かつ CCR5 陽性細胞が IFN γ の産生能が高いのに対し、IL-17 産生能が高い分画が CCR2 陽性かつ CCR5 陰性の分画に存在することを見出した。同細胞は Th17 の増殖や維持に重要な IL-23 の受容体を高発現し、転写因子 T-bet の発現が低いなど、Th1 細胞と異なる特徴を示し、ヒト Th17 細胞のマーカーとなりうると考えられた¹⁰⁾。ほぼ同時期に別のグループから Th17 細胞が CCR6 陽性 CCR4 陽性分画に存在することが報告された¹¹⁾。複数の研究をまとめると、Th17 細胞に限定的に発現するケモカイン受容体は存在しないが、CCR6 陽性細胞の中に Th17 細胞が含まれることは確実である¹²⁾。実際、CCR2 陽性 CCR5 陰性細胞の大部分は CCR6 陽性分画に含まれる。その後研究が進み、Th17 細胞は自己免疫病態に対する「病原性」が不均一な集団であることがわかってきた。マウスとヒトでは異なる部分もあるが、IL-23 や IL-1 β など炎症性サイトカインの関与により、生理的な Th17 細胞とは異なる IL-17 産生細胞が誘導される。すなわち、T-bet を発現し IL-17 とともに IFN- γ や Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-

図2 ヘルパー CD4+T 細胞の分化とケモカイン受容体の発現

ナイーブ CD4+T 細胞が各サブタイプへ分化する際、ケモカイン受容体の発現が変化する。各サブタイプごとに発現しやすいケモカイン受容体は決まっている。ただし厳密な対応があるわけではなく、重複も多い。

CSF) の産生が高く、EAE 誘導能が高い Th17 細胞であり、「病原性」Th17 細胞と呼ばれている¹³⁻¹⁵⁾。最近ヒトの「病原性」Th17 細胞について興味深い報告があった¹⁶⁾。CCR6 陽性 CXCR3 陽性 CCR4 陰性細胞の一部にトランスポーター MDR-1 (ABCB1, P-glycoprotein) を発現する細胞があり、その遺伝子発現はマウスの「病原性」Th17 細胞の遺伝子発現とよく一致した。同細胞はクローン病の病変部に集積しており、またステロイドに抵抗性の細胞であると報告している。

Th17 研究と MS 病態

MS の病態における Th17 細胞の役割について、様々な報告がある。以下に代表的な研究を紹介する。MS の中枢神経病理組織の検討では、CD4 陽性および CD8 陽性 IL-17 陽性細胞が病変部に存在することが示されている¹⁷⁾。また CD4 陽性 T 細胞中におけるサイトカイン産生細胞の割合について末梢血と脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) とを比較した検討では、再発期 MS では Th1 細胞、Th17 細胞の両者が CSF 中での割合が増加していた¹⁸⁾。ただし絶対数については CSF 中の Th17 細胞は Th1 細胞より一桁程度少なかった。また、再発期 MS 患者の CSF から Th1 細胞ラインと Th17 細胞ラインを樹立して解析したところ、Th17 細胞ラインは Th1 細胞ライ

ンよりも、接着因子 MCAM/CD146 の発現・活性化能・増殖能が高く、病原性が強い可能性が示唆された。

MS の再発時、脳炎惹起性の T 細胞が血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) を通過し脳実質内へ浸潤する段階が重要である¹⁹⁾。将来 MS になる可能性をもつ CIS (clinically isolated syndrome) 患者の CSF を用いた検討で、Th17 細胞を含む CCR6 陽性 T 細胞の頻度が CSF 中では末梢血に比べて増加し、CCR6 のリガンド CCL20 が脈絡叢に発現していることから、Th17 細胞が脈絡叢から脳内に浸潤するとしている²⁰⁾。in vitro BBB モデルを用いた別の解析で、IL-17 産生 IL-22 産生細胞が、Th1 細胞や IL-22 陰性細胞より BBB モデルの通過能が有意に高いことが示された。この IL-22 産生性 Th17 細胞は、細胞障害性因子 GranzymeB を有し、血管内皮細胞を障害・浸潤する能力が高かった²¹⁾。また別の研究では抗原提示細胞の役割について検討を行い、BBB モデルを通過した単球が Th17 細胞の分化・誘導能を獲得するとしている²²⁾。このように、Th17 細胞は MS 病態に関与し、Th1 細胞に勝る BBB 通過能を有する可能性が示されている。しかし、上述したように、CSF 中の Th17 細胞数は Th1 細胞より少ないこと、髄鞘抗原特異的 Th1 細胞が MS 患者で検出できること、IFN-γ で MS が悪化することなどが

ら Th1 細胞の関与は確実で、むしろ Th17 細胞単独の病原性についてはいまだ明確ではないといえる。

MS における T 細胞ケモカイン受容体

著者らは、MS 病態における Th17 細胞の役割を検討する目的で、Th1 細胞や Th17 細胞の同定に役立つ 4 種の炎症性ケモカイン受容体、CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 の発現を個々の細胞についてフローサイトメーターで調べ、どのようなケモカイン受容体の組み合わせが疾患と関連して増加あるいは減少しているかを調べた (図 3 A)。例えば「CCR2+CCR4-CCR5+CCR6- 細胞」について、メモリー CD4 陽性 T 細胞を分母としてその頻度をもとめ、健常コントロールと MS 患者とを比較した。再発期や寛解期の MS 患者の末梢血中の個々の分画の頻度は、健常コントロールや疾患コントロールと比較し有意な差はみられなかった (図 3 B)。MS の再発期、脳に侵入するリンパ球が脳脊髄液中に集積していると考えられる。そこで、再発寛解型 MS 患者の再発入院時の CSF と末梢血の T 細胞ケモカイン受容体発現を調べ、CSF 中に増加している分画がないか検討を行った (図 4)。既報告通り、CCR5 陽性細胞はコントロール疾患も含め、CSF 中に集積を認めた²³⁾。これは同細胞が生理的に中枢神経系の免疫監視 (サーベイランス) を行っているためと考えられる。一方 Th17 細胞を含む CCR2+CCR5-, CCR4+CCR6+, あるいは CCR6+ 細胞の頻度は脳脊髄液中に有意な増加は認めず、既報告²⁰⁾ とは異なる結果であった。ところが、コントロールの疾患では増加が見られないが MS 患者で増加している分画が 1 つだけみつけた。CCR2+CCR5+ 分画である。疾患特異的に増加していることから、再発に関わる可能性が考えられた。

CCR2+CCR5+ 細胞の血液脳関門通過能

CCR2+CCR5+ 細胞のサイトカイン産生能については、IFN- γ 、IL-17 の両者を産生することが産生蛋白の ELISA による解析で明らかとなり、細胞内サイトカイン染色の結果、IL-17 産生細胞の大部分は IFN- γ を産生する二重産生細胞であった。すなわち CCR2+CCR5+ 細胞は Th1, Th17 細胞の両者を含むと考えられたが、同細胞をさらに CCR6 の有無で分けて解析したところ、MS 患者の CSF 中に増加していたのは CCR6 陰性、すなわち Th17 細胞以外の細胞であった。サイトカイン産生能や転写因子の解析

図 3 末梢血ケモカイン受容体陽性細胞の頻度 (文献 5 より引用改変)

A 健常者の末梢血を採取し、メモリー CD4+T 細胞における CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 の発現をフローサイトメトリーを用いて測定した。

B 末梢血中の各ケモカイン受容体陽性細胞の頻度は疾患や再発の有無によらず、変化しない。CCR を省略し例えば CCR2+CCR5- は「2+5-」と表示した。

MS in Relapse: 再発時 MS, MS in Remission: 寛解期 MS, NIND: 非炎症性神経疾患, Healthy Subject: 健常者

から同細胞が Th1 細胞の特徴をもつ細胞であることがわかった。すなわち、MS の再発期、CSF 中に集積しているのは CCR2+CCR5+CCR6-Th1 細胞であると考えられた。MS における自己抗原の候補である髄鞘蛋白ミエリン塩基性蛋白 (Myelin Basic Protein: MBP) に対する反応性を調べたところ、再発期 MS 患者から得られた CCR2+CCR5+Th 細胞でのみ、MBP 反応性に IFN- γ を有意に多く産生することが分かった。しかし IL-17 については反応性の産生を認めず、再発と関連するのは Th17 細胞ではなく Th1 細胞であることを示唆する結果であった。

既述のように MS の再発には、末梢血中のリンパ

図4 脳脊髄液と末梢血におけるケモカイン受容体陽性細胞の頻度比較(文献5より引用改変)

再発期 MS 患者から得られた脳脊髄液と末梢血のメモリー CD4+T 細胞中におけるケモカイン受容体陽性細胞をフローサイトメトリーで測定し、脳脊髄液中と末梢血中の頻度を比較した。同一患者のデータを線で結んで示す。

球が BBB を通過し脳内に侵入するメカニズムが重要である¹⁹⁾。そこで、BBB 通過に関連する因子についての検討を行った。BBB は二枚の基底膜-血管内皮細胞およびアストロサイトのグリア境界膜からなる(図 5A)。その構成成分 Type IV コラーゲンの分解酵素である Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) は、BBB の破綻に重要な役割を果たすことが知られている。MMP-9 は MS の再発期に脳脊髄液中で増加し IFN- β 治療により減少することが報告されている^{24, 25)}。CCR2+CCR5+T 細胞は活性化すると、MMP-9 の高発現を示し、高いコラーゲン分解能を持つこともわかった。Osteopontin (OPN) は炎症に関わる多機能性蛋白で、MS 病巣での高発現や EAE における強い炎症惹起能が示されている²⁶⁾。CCR2+CCR5+ 細胞は活性化により OPN の高発現を認めた。

CSF 中に集積している同細胞が、中枢神経実質に浸潤するためには、アストロサイトの足突起が形成するグリア境界膜を通過する必要がある。そこで、グリア境界膜に発現するラミニンとアストロサイト培養細胞からなる BBB モデルを作成しトランスウェルを用いて細胞遊走能を評価した。活性化した同細胞は、他の分画の細胞と比較し有意に BBB 通過能が高いことが分かった。

以上から、CCR2+CCR5+Th 細胞は MS の再発時

に脳脊髄液中に集積しているだけでなく、血液脳関門を通過しやすく、再発の際に真っ先に脳内に侵入して炎症を誘導する能力を持った細胞であることが推察された(図 5B)。

考 察

CCR2+CCR5+ 細胞のように 2 つのケモカイン受容体を同時に発現している細胞は、単独の受容体発現細胞と質的に異なる細胞である可能性がある。

Zhang らは CCR5 陽性細胞が繰り返し刺激を受けると CCR2 陽性となり、CCR2+CCR5+T 細胞となるモデルを提出している²⁷⁾。同細胞は T 細胞受容体刺激に対する高い感受性を持ち、サイトカイン産生能・遊走能・生存能(アポトーシス抵抗性)に優れた細胞であると報告している。これらの特徴は、再発を繰り返す MS という慢性疾患において繰り返し自己反応性に活性化して炎症近傍に集積してくる CCR2+CCR5+ 細胞の特徴として矛盾しない。

ケモカイン受容体は一般に二量体(dimer)や Oligomer を作るが CCR2 と CCR5 がヘテロ複合体を作ること、ヘテロ複合体はホモ複合体と比較しケモカインに対する感受性が高いことがすでに 2001 年に報告されている²⁸⁾。下流のシグナル伝達が、ヘテロ複合体では異なることなど知見が蓄積されてきており²⁹⁾、ケモカイン阻害療法が効果を発揮するた

図5 血液脳関門と病原性リンパ球の侵入モデル

A 血液脳関門の模式図

血液脳関門の主たる構成細胞として、血管内皮細胞、アストロサイト、周皮細胞が重要である（周皮細胞については省略）。内皮細胞の基底膜とアストロサイトのグリア限界膜の二枚の基底膜がバリア機能を構成する。脳脊髄液は二枚の基底膜の「あいだ」にある。したがって脳脊髄液中のリンパ球は、血管内皮細胞をすでに通過した細胞で、これが脳実質内に入るためにはグリア限界膜を通過しなければならない。

B CCR2+CCR5+CD4+T 細胞の脳実質への侵入についてのモデル

CCR2+CCR5+ 細胞は、ケモカインの作用により脳脊髄液に集積し、血液脳関門で抗原提示細胞による抗原提示と活性化を受けると、IFN- γ や IL-17 を産生するとともに、コラーゲンを分解する MMP-9 や炎症惹起作用をもつ Osteopontin を産生する。これらが血液脳関門に作用し、他の T 細胞に先駆けて脳実質内に侵入することが想定される。

めには、ヘテロ受容体を標的とした治療戦略が必要である可能性が考えられる。

おわりに

再発寛解型 MS の再発時に CSF 中に集積している細胞として、CCR2+CCR5+T 細胞を同定した。CCR2+CCR5+ 細胞は BBB を通過する分子メカニズムを有し、BBB モデルの通過能に優れており、再発時に重要な役割を果たす細胞であることが推察された。T 細胞の複数のケモカイン受容体発現を調べる手法により、他の自己免疫疾患において病態に関わる T 細胞分画を同定できる可能性がある。疾患のバイオマーカーとして、また治療ターゲットとして、「ケモカイン多重陽性」細胞の研究が有用である可能性があり、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) McFarland, H.F., et al.: Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* **8**: 913–919, 2007.
- 2) Trapp, B.D., et al.: Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* **31**: 247–269, 2008.
- 3) Weiner, H.L.: The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol.* **65**: 239–248, 2009.
- 4) Sawcer, S., et al.: Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* **476**: 214–219, 2011.
- 5) Sato, W., et al.: CCR2+CCR5+ T cells produce matrix metalloproteinase-9 and osteopontin in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Immunol.* **189**: 5057–5065, 2012.

- 6) Mackay, C.R.: Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* **2**: 95–101, 2001.
- 7) Sallusto, F., et al.: Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* **401**: 708–712, 1999.
- 8) Sallusto, F., et al.: Understanding dendritic cell and T-lymphocyte traffic through the analysis of chemokine receptor expression. *Immunol Rev.* **177**: 134–140, 2000.
- 9) Nagata, K., et al.: Selective expression of a novel surface molecule by human Th2 cells in vivo. *J Immunol.* **162**: 1278–1286, 1999.
- 10) Sato, W., et al.: Cutting edge: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5- phenotype. *J Immunol.* **178**: 7525–7529, 2007.
- 11) Acosta-Rodriguez, EV., et al.: Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol.* **8**: 639–646, 2007.
- 12) Singh, S.P., et al.: Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J Immunol.* **180**: 214–221, 2008.
- 13) Lee, Y., et al.: Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol.* **13**: 991–999, 2012.
- 14) Ghoreschi, K., et al.: Generation of pathogenic TH17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature.* **467**: 967–971, 2010.
- 15) Peters, A., et al.: The many faces of Th17 cells. *Cur Opin Immunol.* **23**: 702–706, 2011.
- 16) Ramesh, R., et al.: Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med.* **211**: 89–104, 2014.
- 17) Tzartos, J.S., et al.: Interleukin-17 Production in Central Nervous System-Infiltrating T Cells and Glial Cells Is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. *Am J Pathol.* **172**: 146–155, 2007.
- 18) Brucklacher-Waldert, V., et al.: Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain.* **132**: 3329–3341, 2009.
- 19) Engelhardt, B.: T cell migration into the central nervous system during health and disease: Different molecular keys allow access to different central nervous system compartments. *Clin Exp Neuromunol.* **1**: 79–93, 2010.
- 20) Reboldi, A., et al.: CC chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol.* **10**: 514–523, 2009.
- 21) Kebir, H., et al.: Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* **13**: 1173–1175, 2007.
- 22) Ifergan, I., et al.: The blood–brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain.* **131**: 785–799, 2008.
- 23) Sorensen, T.L., et al.: Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest.* **103**: 807–815, 1999.
- 24) Leppert, D., et al.: Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain.* **121** (Pt 12): 2327–2334, 1998.
- 25) Stuve, O., et al.: Interferon beta-1b decreases the migration of T lymphocytes in vitro: effects on matrix metalloproteinase-9. *Ann Neurol.* **40**: 853–863, 1996.
- 26) Chabas, D., et al.: The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science.* **294**: 1731–1735, 2001.
- 27) Zhang, H.H., et al.: CCR2 identifies a stable population of human effector memory CD4+ T cells equipped for rapid recall response. *J Immunol.* **185**: 6646–6663, 2010.
- 28) Mellado, M., et al.: Chemokine receptor homo- or heterodimerization activates distinct signaling pathways. *EMBO J.* **20**: 2497–2507, 2001.
- 29) Gouwy, M., et al.: Possible mechanisms involved in chemokine synergy fine tuning the inflammatory response. *Immunology Lett.* **145**: 10–14, 2012.