

1998 0854

厚生省特定疾患
免疫性神経疾患調査研究分科会

平成10年度 研究報告書

Annual Report of the Neuroimmunological Disorders,
Research Committee,
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1998

平成11年3月

分科会長 納 光 弘

厚生省特定疾患
免疫性神経疾患調査研究分科会

平成10年度 研究報告書

Annual Report of the Neuroimmunological Disorders,
Research Committee,
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1998

平成 11 年 3 月

分科会長 納 光 弘

目 次

総括研究報告	1
免疫性神経疾患調査研究分科会長 納 光弘	
総合研究報告	9
免疫性神経疾患調査研究分科会長 納 光弘	
I. MS(1)	
1. 日本人多発性硬化症の多様性の検討	15
東北大学医学部 神経内科 ¹⁾ , 広南病院 神経内科 ²⁾ , 東北厚生年金病院 神経内科 ³⁾ 藤原 一男 ¹⁾ , 中島 一郎 ¹⁾ , 佐久間 良 ¹⁾ , 小野寺 宏 ¹⁾ , 糸山 泰人 ¹⁾ , 沖田 直 ²⁾ , 高瀬 貞夫 ²⁾ , 遠藤 実 ³⁾	
2. 日本人多発性硬化症における疾患感受性遺伝子の解析	18
国立療養所宇多野病院 神経内科・臨床研究部 斎田 孝彦, 西村 公孝, 太田 光熙	
3. 多発性硬化症と CTLA-4 遺伝子多型との関連	21
北祐会神経内科病院 ¹⁾ , 北海道大学 神経内科 ²⁾ , 練馬総合病院 内科 ³⁾ 深澤 俊行 ¹⁾ , 菊地 誠志 ²⁾ , 柳川 達生 ³⁾ , 濱田 毅 ¹⁾ , 田代 邦雄 ²⁾	
4. HLA-DPB1*0501 関連視神経脊髄型多発性硬化症の免疫学的特徴と患者生年から みた日本人の多発性硬化症病像の変化	23
九州大学医学部 神経内科 吉良 潤一, 河野 祐治, 堀内 泉, 三野原元澄, 呉 暁牧, 原 英夫, 山崎 賢智, 西村 泰治	
5. アトピーを基盤にした脊髄炎・末梢神経炎の存在とその動物モデル作製の試み	26
九州大学医学部 神経内科 吉良 潤一, 堀内 泉, 河野 祐治, 呉 暁牧, 山崎 賢智	
II. MS(2)	
1. CpG-DNA アジュバントを利用した EAE の誘導	29
国立精神・神経センター神経研究所 Gyorgy Fazekas, 山村 隆, 田平 武	

2. オリゴデンドロサイトと反応する自然自己抗体による髄鞘再生……………	31
名古屋大学医学部 神経内科 ¹⁾ , メイヨークリニック 神経内科 ²⁾	
永松 正明 ¹⁾ , 朝倉 邦彦 ¹⁾ , 河合 邦幸 ¹⁾ , Moses Rodriguez ²⁾ , 祖父江 元 ¹⁾	
3. 自己免疫性脳炎における NKT 細胞の役割 ……………	34
国立精神・神経センター神経研究所 ¹⁾ , 千葉大学医学部 高次研 ²⁾	
山村 隆 ¹⁾ , 張 本寧 ¹⁾ , 谷口 克 ²⁾	
4. Phosphodiesterase 阻害剤による多発性硬化症の治療の可能性：臨床および免疫学的検討 ……………	37
奈良県立医科大学 神経内科 ¹⁾ , 藤田保健衛生大学 総医研 ²⁾	
錫村 明生 ¹⁾ , 菊井 祥二 ¹⁾ , 中室 卓也 ¹⁾ , 高柳 哲也 ¹⁾ , 澤田 誠 ²⁾	
5. 免疫性脱髄疾患における B7-1, B7-2 分子の役割……………	39
信州大学医学部 第三内科 ¹⁾ , 順天堂大学医学部 免疫学 ²⁾	
高 昌星 ¹⁾ , 井上 敦 ¹⁾ , 八木田秀雄 ²⁾	
III. HAM	
1. HAM における Matrix metalloproteinases の役割 ……………	43
鹿児島大学医学部 第三内科	
納 光弘, 梅原 藤雄, 松浦 英治	
2. HAM 発症と HLA-DRB1*0101 遺伝子多型・HTLV-I プロウイルス量との関連……………	46
鹿児島大学医学部 第三内科 ¹⁾ , 同 医療情報管理学 ²⁾ , 同 難治性ウイルス疾患研究センター ³⁾	
宇宿功市郎 ²⁾ , 竹之内徳博, 延原 康幸 ¹⁾ , ジェラルド・サラザール ¹⁾ , 児玉 大介 ¹⁾ , 古川 良尚 ¹⁾ , 松岡 英二 ³⁾ , 出雲 周二 ³⁾ , 納 光弘 ¹⁾	
3. HAM 患者 T リンパ球における VCAM-1 を介した MMP-2 亢進の検討 ……………	49
長崎大学医学部 第一内科	
中村 龍文, 神原 千晶, 古屋 孝文, 右田 清志, 調 漸, 江口 勝美	
4. HAM 患者末梢血単核球における CD44 v6 variant 発現の検討……………	52
鹿児島大学医学部 難治ウイルス研分子病理・遺伝子疫学 ¹⁾ , 同 医療情報管理学 ²⁾ , 同 第三内科 ³⁾	
出雲 周二 ¹⁾ , 松岡 英二 ¹⁾ , 宇宿功市郎 ²⁾ , 伊佐敷 靖 ¹⁾ , 城之園 学 ³⁾ , 竹之内徳博 ¹⁾³⁾ , 納 光弘 ³⁾	
5. 緑茶ポリフェノール成分は HAM 患者の HTLV-I 感染細胞の増殖抑制と HTLV-IpX 遺伝子発現を抑制する……………	54
鹿児島大学医学部 ウイルス学	
屋敷 伸治, 李 洪川, 楼 宏, 園田 俊郎	

IV. GBS, CIDP (1)

1. Guillain-Barré 症候群全国疫学調査—第一次アンケート調査の結果報告— …… 59
北里大学東病院 神経内科¹⁾, 鹿児島大学医学部 第三内科²⁾
斎藤 豊和¹⁾, 有村 公良²⁾, 納 光弘²⁾
2. Guillain-Barré 症候群臨床像と抗 GalNAc-GD1a, 抗 GM1 抗体及びカンピロバクター感染の関連… 61
国立療養所宇多野病院 神経内科・臨床研究部¹⁾, 国立精神神経センター国府台病院
神経内科²⁾, 神戸中央市民病院 小児科³⁾, 国立療養所西奈良病院 神経内科⁴⁾
Qi Hao¹⁾, 斎田 孝彦¹⁾, 吉野 英²⁾, 黒木 茂一³⁾,
斎田 恭子⁴⁾
3. 軸索型 Guillain-Barré 症候群は IgG 抗 GM1, 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体と関連する …… 64
千葉大学 神経内科¹⁾, 獨協医科大学 神経内科²⁾
服部 孝道¹⁾, 桑原 聡¹⁾, 森 雅裕¹⁾, 小河原一恵¹⁾,
古賀 道明²⁾, 結城 伸泰²⁾
4. 抗 GD1b 抗体陽性ギラン・バレー症候群(GBS)の臨床的特徴 …… 66
東京大学医学部 神経内科
宮崎 泰, 楠 進, 海田 賢一, 金澤 一郎
5. 実験的感覚障害性ニューロパチーにおける血中抗体の微細反応性 …… 69
東京大学医学部 神経内科¹⁾, 防衛医科大学校 第三内科²⁾
楠 進¹⁾, 等 誠司¹⁾, 海田 賢一²⁾, 金澤 一郎¹⁾
6. 球麻痺を伴う GBS 血清が反応する新たなガングリオシドに関する研究 …… 72
国立精神神経センター国府台病院 神経内科
吉野 英

V. GBS, CIDP (2)

1. Lewis-Sumner 症候群の臨床的特徴と長期予後 …… 75
京都大学医学部 神経内科
梶 龍兒, 幸原 伸夫, 小島 康祐, 廣田 伸之,
岡 伸幸, 水谷江太郎, 楠 進
2. GM2 ガングリオシドはヒト末梢血単核球培養における TNF- α の産生を亢進させる …… 77
京都大学医学部 神経内科
水谷江太郎, 梶 龍兒, 岡 伸幸, 秋口 一郎,
里井 斉, 川崎 照晃
3. Campylobacter jejuni 腸炎後ギラン・バレー症候群で検出される血中 IgA 抗ガングリオシド抗体は腸管以外の臓器で産生される …… 80
獨協医科大学 神経内科
古賀 道明, 結城 伸泰, 平田 幸一

4. ギラン・バレー症候群患者血清による神経・筋接合部の伝導障害	82
獨協医科大学 神経内科 ¹⁾ , 昭和薬科大学 薬物治療学 ²⁾	
田口 恭治 ²⁾ , 結城 伸泰 ¹⁾ , 宮武 正 ²⁾	
5. HNK-1 エピトープに対する免疫反応の多様性についての検討	85
東京医科歯科大学医学部 神経内科	
水澤 英洋, 山脇 正永, 神田 隆	
6. ALS における NF-H リン酸化部位類似エピトープに対する抗体の検討	87
北里大学東病院 神経内科 ¹⁾ , 北里大学医学部 生物化学系 ²⁾	
荻野 裕 ¹⁾ , 斎藤 豊和 ¹⁾ , 荻野美恵子 ¹⁾ , 金澤 直美 ²⁾ , 坂井 文彦 ¹⁾	

VI. MG

1. 全身型重症筋無力症に対する胸腺摘出術前ステロイド, 血漿交換併用療法による入院期間短縮の試み —ステロイド漸増法との比較—	89
千葉大学医学部 神経内科	
服部 孝道, 吉山 容正, 朝比奈真由美, 新井 洋	
2. SCID マウスを使った重症筋無力症における自己免疫機序の研究	91
金沢大学医学部 神経内科 ¹⁾ , Mayo Clinic, Neuroimmunology Laboratory ²⁾	
吉川 弘明 ¹⁾ , Vanda A. Lennon ²⁾ , 高守 正治 ¹⁾	
3. Cell transfer による実験的筋無力症の発症機序の検討	94
国立療養所川棚病院 神経内科 ¹⁾ , 長崎大学 第一内科 ²⁾ , 長崎大学医療技術短期大学部 ³⁾	
松尾 秀徳 ¹⁾ , 福留 隆泰 ¹⁾ , 後藤 公文 ¹⁾ , 一瀬 克浩 ¹⁾ , 藤下 敏 ¹⁾ , 澁谷 統寿 ¹⁾ , 本村 政勝 ²⁾ , 吉村 俊朗 ³⁾	
4. 胸腺細胞分化におけるアポトーシスの解析	97
名古屋市立大学 第二外科	
藤井 義敬, 横山 智輝, 棚橋 雅幸, 山川 洋右, 桐山 昌伸, 斉藤 雄史, 矢野 智紀, 中島 義明, 森山 悟	
5. 重症筋無力症胸腺における T cell receptor の解析	100
東北大学医学部 神経内科 ¹⁾ , シオノギ医科学研究所 ²⁾ , 東北大学医学部 免疫学 ³⁾ , 国立仙台病院 心臓血管外科 ⁴⁾ , 東北大学医学部 胸部外科 ⁵⁾	
藤原 一男 ¹⁾ , 永田 哲也 ¹⁾ , 小野寺 宏 ¹⁾ , 糸山 泰人 ¹⁾ , 松谷 隆治 ²⁾ , 鈴木 隆二 ²⁾ , 石井 直人 ³⁾ , 菅村 和夫 ³⁾ , 大内 将弘 ⁴⁾ , 井口 篤志 ⁵⁾ , 田林 暁一 ⁵⁾	

VII. Paraneoplastic syndrome

1. Lambert-Eaton 筋無力症候群：本邦 110 症例の臨床的検討	103
長崎大学医学部 第一内科	
中村 龍文, 中尾 洋子, 本村 政勝, 藤本 武士, 吉村 俊朗, 江口 勝美	

2. P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha 1$ サブユニット S5-S6 リンカーリコンビナント蛋白作製とその応用	106
金沢大学医学部 神経内科 ¹⁾ , 岡崎生理学研究所 液性情報 ²⁾ 岩佐 和夫 ¹⁾ , 駒井 清暢 ¹⁾ , 高守 正治 ¹⁾ , 森 泰生 ²⁾	
3. 抗電位依存性カリウムチャンネル抗体(抗 VGKC 抗体)と筋痙攣 —Western blot 法, patch clamp 法を用いた検討—	109
鹿児島大学医学部 第三内科 ¹⁾ , 同 第二生理 ²⁾ 有村 公良 ¹⁾ , 園田 至人 ¹⁾ , 長堂 竜維 ¹⁾ , 渡邊 修 ¹⁾ , 富満 久教 ¹⁾ , 有村 仁志 ¹⁾ , 黒野明日嗣 ¹⁾ , 納 光弘 ¹⁾ , 亀山 正樹 ²⁾	
4. アンチセンスによる HuD の発現抑制と PC12 細胞の神経分化への影響	112
新潟大学医学部附属病院 神経内科 ¹⁾ , 新潟大学脳研究所 神経内科 ²⁾ 犬塚 貴 ¹⁾ , 中野 亮一 ¹⁾ , 菊川 公紀 ²⁾ , 保住 功 ¹⁾ , 辻 省次 ²⁾	
5. 傍腫瘍性神経症候群に関連する ELAV 様神経蛋白の RNA 結合の解析	114
酒井宏一郎	

VIII. サイトカイン

1. Crow-Fukase 症候群における高 VEGF 血症の起源についての検討	117
鹿児島大学医学部 第三内科 有村 公良, 橋口 照人, 松室 健士, 渡邊 修, 是枝 快房, 納 光弘	
2. 末梢神経微小血管由来内皮細胞のバリアー機能に対する各種サイトカインの影響	120
東京医科歯科大学医学部 神経内科 水澤 英洋, 岩崎 孝之, 神田 隆	
3. 炎症性サイトカイン-ケモカインのアストロサイトにおける発現代謝標識による 細胞内メッセンジャー・セラミドの変動	122
北海道大学医学部 神経内科 菊地 誠志, 宮岸 隆司, 新野 正明, 田代 邦雄	
4. Neuro-Sweet's disease: HLA-B54 と相関し, ステロイドが著効する Neuro-Behçet's disease 類似疾患	125
国立療養所宮城病院 ¹⁾ , 仙台通信病院 皮膚科 ²⁾ , 東北大学医学部 神経内科 ³⁾ 久永 欣哉 ¹⁾ , 細川 倫子 ²⁾ , 佐藤 信行 ¹⁾ , 望月 廣 ¹⁾ , 糸山 泰人 ³⁾ , 岩崎 祐三 ¹⁾	
5. 神経細胞とリンパ球に共通して発現する細胞死関連サイトカイン受容体の検討(続報)	127
国立療養所宮城病院 ¹⁾ , 東北大学医学部 神経内科 ²⁾ 久永 欣哉 ¹⁾ , 浅黄 美沙 ¹⁾ , 糸山 泰人 ²⁾ , 岩崎 祐三 ¹⁾	

6. 免疫抑制剤シクロスポリンによる脳症—剖検例を含む3症例の解析—	130
新潟大学脳研究所 神経内科学分野 ¹⁾ , 脳神経外科学分野 ²⁾ , 病理学分野 ³⁾ , 医学部附属病院高密度無菌治療部 ⁴⁾ , 神経内科 ⁵⁾	
小出 隆司 ¹⁾ , 高橋 哲哉 ¹⁾ , 五十嵐修一 ¹⁾ , 佐藤 正久 ⁵⁾ , 辻 省次 ¹⁾ , 佐藤 光弥 ²⁾ , 山田 光則 ³⁾ , 高橋 均 ³⁾ , 古川 達雄 ⁴⁾ , 犬塚 貴 ⁵⁾	
研究成果の刊行に関する一覧表	133
構成員名簿	155

免疫性神経疾患分科会

分科会長 納 光弘

鹿児島大学医学部第三内科

総括研究報告

I 研究の目的

本研究の目的は、本班が研究対象としている多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、HAM、免疫性末梢神経障害 (CIDP、ギランバレー症候群など)、Crow-Fukase 症候群、癌などに伴う傍腫瘍性神経症候群、多発性筋炎などの炎症性筋肉病ならびにその他の免疫性神経疾患 (Isaacs 症候群など) について、病因、病態解明、診断基準の設定、治療法の指針と新しい方法の開発、疫学、動物モデルその他の基礎的実験成果の臨床への応用を行い、分子生物学、生物工学、分子免疫学、遺伝子工学の新しい概念と技術を駆使しつつ、班研究としてのグループワークを統合して難病に取り組むことを目標とする。

II 研究成果

本研究班の成果は、新たな構成で平成 8 年度に発足した本班の最終年度の 3 年目にあたる平成 10 年度の研究では、極めて大きな成果を上げることができた。特に大きな成果として、1) 本邦の多発性硬化症をアジア型と西洋型の異なる 2 つの疾患としてとらえるべきであることが HLA アリルの分析から明らかとなったこと、2) 新しい疾患概念としてアトピー性脊髄炎が提唱されたこと、3) 本研究班で発見された HAM の病態の解明が大きく前進し、治療への展望がさらに開けてきたこと、4) 重症筋無力症ならびに Lambert-Eaton 筋無力症候群の病態と治療の研究がさらに進展したこと、5) Isaacs 症候群と抗 K⁺チャンネル抗体の関連が明らかにされたこと、6) Crow-Fukase 症候群の病態における VEGF の役割が明らかにされたこと、7) Guillain-Barré 症候群や CIDP における抗ガングリオシド抗体の役割がさらに深く明らかにされたことが上げられるが、この他にも多くの大きな成果が得られたので、それらの詳細について以下に述べる。

多発性硬化症 (MS)

日本に大脳・脳幹・小脳にはほとんど病変がみられない視神経脊髄型が比較的多いことが注目されてきたが、今回、疫学的研究で重大な問題提起がなされた。

東北大学藤原、糸山らは 1980~1998 年に経験した 86 例で、横断性脊髄炎 (TM) を呈した重症の OS-MS は 19%、大脳・脳幹・小脳症候を有する視神経脊髄型は 5%、より軽症の視神経脊髄型は 13%、脊髄型 MS 14%、欧米型 MS は 42%、その他の MS は 7% であった。横断性脊髄炎 (TM) を呈した重症の視神経脊髄型は、1970 年代は約 40%、80 年代は約 10%、90 年代は 6% 以下と明らかに減少傾向である。一方、軽症視神経脊髄型と脳病巣を有する西洋型は 80 年代以降に増加傾向がみられた。oligoclonal band の頻度は西洋型 (42%) に比べて視神経脊髄型 (11%) では低い傾向がみられ、特に女性では西洋型 (65%) と視神経脊髄型 (12.6%) の間に有意の差がみられた。視神経脊髄型 (35.7%) では非視神経脊髄型 (3.1%) に比べて有意に抗甲状腺抗体保有率が高かった。陽性は全例女性で機能低下の症状はみられなかった。MRI で小脳半球病変はわずか 6.4% にしかみられず、欧米での 50~90% に比べ著しく低い。

吉良らは九州大学でのこれまでの視神経脊髄型 MS 52 名、西洋型 MS 91 名で、生年別にみると 1920 年代生まれでは西洋型が著しく少なく、1930 年代から 1950 年代生まれまでは両病型の比率はほぼ一定しているが、1960 年代生まれになって急に西洋型の比率が 1930-1950 年代生まれに比し有意に増加していたこと、また 1950-1998 年の間に視神経脊髄型は次第に初発年齢が高く、女性の割合が多くなっていったと報告した。また視神経脊髄型 MS で IL-4/IFN γ T 細胞比が有意に増加し、このため IFN γ /IL-4 が高値 (Th1 優位) となっていた。視神経脊髄型 MS では健常対照より Th1 細胞が有意に増加し、西洋

型MSではTh2細胞が有意に増加していた。視神経脊髄型MSはHLA-DPBI*O5OI遺伝子により規定されたTh1diseaseと考える。アトピー性疾患(Th2disease)が激増しているため視神経脊髄型MSが減少しつつある可能性を指摘した。

以上の二題は重大な問題を指摘しているが、1980年以降のMRI導入が脳病巣を有するMSの診断を増やしたことも間違いない事実であり、慎重な検討が必要であろう。

国立宇多野病院 齋田、西村公孝らは疾患感受性遺伝子を系統的に検索している。昨年度は西洋型MS患者で増加しているHLA-DRB1*1501とT細胞受容体(TCR)のBV6S3(gt)IIアリルを合わせ持つことで、MSの発症リスクが高まることを示した。今回は日本人MS95例でHLA class III領域を重点的に検索するとともに、ミエリン蛋白遺伝子(MBP, MOG)や接着分子のICAM-1遺伝子、IgGのFcレセプター(FcγR)遺伝子についても多型の解析を行った。AIF-1遺伝子領域ではイントロン内に三カ所の多型を見だし、うち一カ所の多型につき、PCR-RFLP法を用いて解析し、西洋型MSで健康人に比べ有意差を認めた。この多型はHLA-DRB1*1501とは独立しており、HLA-DRB1*1501を除いた西洋型MS患者群でもコントロールに比べて有意な差異を認めた。HLA class III領域に存在するAIF-1遺伝子またはその近傍の遺伝子が、西洋型MS患者の新たな疾患感受性遺伝子の可能性がある。

北海道大学菊地、深澤らはMSとCTLA-4遺伝子多型との関連を分析し、遺伝子多型が疾患感受性には関連を認めず、MRIの重症度および一定期間経過後の障害度と関連することを示した。MSの発症・増悪には、活性化された自己反応性Tcellが関与し、CTLA-4は活性化Tcellのapoptosisに関与して免疫異常の進展経過に影響する可能性があり、興味深い。他集団での確認が必要である。

吉良らはアトピー性皮膚炎(AD)の有無にかかわらず、高IgE血症を伴う脊髄炎アトピー性脊髄炎(atopic myelitis)は、ダニ特異的IgEが陽性、部分的な脊髄症候、髄液細胞増多は少ない、軽度の好酸球増多を半数で認める、脊髄症候が長期間残存し易い等の共通の特徴を呈することを報告した。但し、AD合併例では頸髄病巣が多いのに対し、AD非合併例では胸髄病巣が多かった。特に気管支喘息合併例では非対称性の部分的な脊髄症候、前角運動ニューロン障害の存在、脊髄障害の回復に乏しい等の点が特徴である。最近5年間で脊髄炎患者数の急増、特にアトピー性皮膚炎または気管支喘息合併例の増加を指摘した。またGullain Barre症候群と多発単神経炎は健常対照に比し有意に血清IgE値、ヤケヒョウヒダニ特異的IgE陽性率が高かった。(齋田 孝彦)

多発性硬化症(MS)は自己免疫機序が考えられ、MS患者およびその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)やタイラーウイルス(TMEV)脳脊髄炎を用いてその発

症機序の解明・治療法の開発研究が行われている。本研究班では今年度も大変新しい大きな発見があった。

まず特筆すべきは奈良医大の錫村明生班員の研究結果である。錫村らは本研究班の納班長らの協力を得て、MSに対するフォスフォジエステラーゼ阻害剤の効果をオープントライアルにより検討した。フォスフォジエステラーゼ阻害剤としてはカラン(タイプ1)、ヘキストールまたはトレンタール(タイプ2、3、4)、テオフィリン(非特異的)の3者を併用し、いずれも常用量の経口投与とした。その結果MSの再発率は2年後に1/3に減少し、βインターフェロンと同等の効果が得られることが分かった。副作用はとくになかった。また患者末梢血のサイトカインのプロファイルがTh1からTh2優位に変化することが示された。フォスフォジエステラーゼ阻害剤はNF(B)を阻害し、TNFα等のサイトカイン産生を抑制することが知られている。これまでにフォスフォジエステラーゼ阻害剤の単剤が試みられたことがあったが、単剤では用量が多くなり副作用が出現し、効果も不十分であった。今回3剤併用する事により常用量でかつ副作用もなく、大変良い結果が得られた。これは経口投与であり、インターフェロンよりはるかに使い易い。全国レベルで二重盲検を至急行う必要がある。

MSの治療法開発に関する基礎研究は信州大の高昌星班員、名大の永松正明班員によって行われた。高班員はTMEV脳脊髄炎およびEAEをモデルとしてCD28のリガンドであるB7-1、B7-2に対するモノクローナル抗体の効果を検討した。その結果、いずれもB7-1に対する抗体では脳脊髄炎が抑制され、B7-2に対する抗体ではその悪化が見られた。B7-1抗体を投与すると、Th2サイトカイン産生が優位の状態となった。この結果は接着分子の一つであるB7-1を標的とした治療法の開発が可能であることを示している。この研究はEAEでは外国ですで行われているが、よりMSに近いとされるウイルスを介する脱髄性脳脊髄炎では初めてである。今後実用化に向けた研究がすすめられることが期待される。一方永松班員はTMEV脳炎で出現するオリゴデンドロサイトの抗原に対する自己抗体の中にミエリン再生を促進するものがあることを発見した。脱髄が起こった後髄鞘の再生を促進することにより予後を改善できると期待されており、今後実用化に向けた研究の進展が期待される。しかし、その抗体がすべてIgM抗体であること、脳に抗体は入りにくいこと、髄鞘破壊を促進する抗体もあることなどから、越えるべきハードルは高い。

MSの発症機序の解明・予防治療法開発に向けた基礎研究は国立精神・神経センター神経研究所で鋭意行われた。従来MSや自己免疫疾患の発症には感染因子が絡むといわれてきた。その一つは感染因子と自己抗原の共通抗原性であると考えられ、実際菌体成分の一部で自己抗原反応性T細胞が出現することが示されてき

た。今回、感染因子に含まれる CpG 配列を有するオリゴヌクレオチドが Th1 タイプの T 細胞機能を活性化し、EAE を悪化させる事が田平班員により初めて示された。このことは感染因子に含まれる DNA がアジュバント効果を発揮し、自己免疫状態を促進するという機序も存在する事を示している。今後どのような微生物にこのような配列のオリゴヌクレオチドが多く含まれるか、どのようにすればこれによる免疫反応の促進が阻害されるかを研究すれば、予防法の開発につながると期待される。また、山村班員は NK T 細胞の除去が EAE の発症を著しく促進し、発症までの期間が 4-5 日と著しく短縮されることを発見した。このことは NK T 細胞が自己免疫性脳炎の重要な調節性細胞であり、自己攻撃性 T 細胞の出現を抑えている事を示している。NK T 細胞は癌を殺す T 細胞として知られており、ガラクトシルセラミドで活性化されることが千葉大の谷口克教授らにより明らかにされた。今後 MS などの自己免疫疾患においても NK T 細胞の機能を強化する予防・治療法の開発が期待される。(田平 武)

HAM

炎症性 matrix metalloproteinase (MMP) と HAM の病態発現との関連が検討された。梅原ら(納班)は、MMP2 と MMP9 が HAM 患者の脊髄病変部に浸潤した T リンパ球とマクロファージで発現していることを ISH で証明し、HAM 患者での血液脳関門の破綻に関与していることを示唆した。神原ら(中村班)は、HAM 患者と無症候性 HTLV-I キャリアの T リンパ球を VCAM-1 陽性細胞 (TNF- α 刺激 T98G 細胞) と in vitro 培養し、HTLV-I 感染 T リンパ球における VLA-4 の発現と VCAM-1 陽性細胞との接着で誘導される MMP-2 の発現と活性化を検討した。VCAM-1 接着による MMP-2 の発現は、HAM 患者の T リンパ球でつよくおこり、無症候性キャリアの T リンパ球の MMP2 活性と有意差を示した。VLA-4 の発現では HAM と無症候性キャリアで有意差を示さなかったことから、HAM 患者の MMP-2 発現には接着分子を介した特異なシグナル伝達機構が関与する可能性を示唆した。

HAM 患者の T リンパ球に新しい表現形質が同定された。松岡ら(出雲班)は接着分子のひとつである CD44 の variant form を解析したところ、HAM 患者の末梢血単核球では CD44v6 が高率に発現していることが明らかになった。この CD44v6 は脊髄病変に浸潤する T リンパ球に発現していることが PCR-ISH と免疫二重染色で明らかにされた。この CD44v6 陽性 T リンパ球と血管内皮などの接着分子との相互反応、それにもともなう活性化因子の同定が今後の検討課題として残された。

HAM 発症の免疫遺伝学的要因として HLA と HTLV-I に対する免疫応答機能の遺伝的多型が解析されてきたが、今回 HTLV-I ウイルス量との関係が検討された。宇宿ら(納班)は、

HAM 患者で HLA-DRB1*0101 が好発することを再確認し、さらに、HLA-DRB1*0101 を保有する HAM 患者では末梢血リンパ球中の HTLV-I ウイルス量が HLA-DRB1*0101 を保有しない HAM 患者に比し少ないことを quantitative PCR 法で証明した。HLA-DRB1*0101 保有者では HTLV-Igp21 抗原に対する CD4+T 細胞の免疫応答が高反応性であることから、HAM 患者の末梢血中では HTLV-I 感染細胞の破壊がつづいた結果として HTLV-I ウイルス量が減少したのか、または HLA-DRB1*0101 保有の HAM 患者では少量の HTLV-I 量で HAM の神経病態が発症されるのか、2つの可能性が示唆され、それぞれの機序の解明が今後の課題として残された。

HAM の治療にはステロイド剤、 α -IFN、ビタミン C などの免疫調節ならびに抗酸化作用物質などが用いられているが、今回新規の作用物質として、緑茶ポリフェノールの抗 HTLV-I 作用が検討された。屋敷ら(園田協力班)は、HAM 患者の末梢血リンパ球を緑茶ポリフェノール成分と in vitro 培養し、HTLV-I 感染 T 細胞の増殖抑制効果を発見した。HAM 患者の末梢血 HTLV-I 感染細胞は緑茶の粗抽出物(エピガロカテキン・ガレート)を主成分とするポリフェノール化合物で増殖抑制され、アポトーシスが誘導された。共存する活性化 T 細胞 (CD8+CTL) にはアポトーシス誘導はみられず、正常の T リンパ球と HTLV-I 感染 T リンパ球での緑茶ポリフェノール感受性が異なることがみとめられた。この細胞増殖抑制とアポトーシス誘導作用の背景には HTLV-I pXmRNA の発現抑制がみられた。HAM の免疫病態に関与するとおもわれる HTLV-I Tax の機能を緑茶ポリフェノールで制御できる可能性が示唆された。、緑茶ポリフェノールの標的分子の同定が今後の課題としてのこされた。(園田俊郎)

ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎

GBS, CIDP (1)では、Guillain-Barré 症候群(GBS)の疫学調査、および抗ガングリオシド抗体についての報告が行われた。

斎藤班員は我が国における GBS の疫学調査の第一次調査結果について報告した。過去5年間の症例数は2947例であり、男女比は約3:2であった。前駆症状は年間を通じて上気道感染が下痢よりも多かった。上気道感染は特に春・冬に多くなる傾向があったが、下痢は季節による変動はみられなかった。今後、脱髄型や軸索障害型の頻度をはじめとして、我が国の GBS の特徴が明らかにされることが期待される。

斎田班員は抗 GalNAc-GD1a 抗体、抗 GM1 抗体、カンピロバクターの先行感染と GBS の臨床像との関連について検討した。従来抗 GM1 抗体やカンピロバクター感染が、純粋運動型の GBS に関連することが報告されていたが、それらの報告では抗 GalNAc-GD1a 抗体の検討が行われていなかった。今回の検討では、抗 GM1 抗体やカンピロバクター感染よりも、

抗 GalNAc-GD1a 抗体が純粋運動型 GBS により密接に関連していることが示された。GalNAc-GD1a は総ガングリオシドから GBS 血中抗体の標的抗原としてみいだされた微量成分である。抗 GalNAc-GD1a 抗体が純粋運動型のマーカーであると同時に病態にも直接関わっているかどうか、今後解明されることがのぞまれる。

抗 GM1 抗体は一義的(primary)に軸索を障害するタイプの GBS との関連も報告されてきたが、電気生理学的に脱髄の明らかな GBS にもみられることがあり、議論となっていた。服部班員は電気生理学的所見と血中抗ガングリオシド抗体の対応について検討を加え、抗 GM1 IgG 抗体陽性の GBS は軸索変性型か早期可逆性伝導障害を伴うかのいずれかであることを示した。また同時に GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a に対する IgG 抗体も軸索障害に関連する可能性があることを報告した。GBS における軸索障害については多くの報告があるが、研究者によって「軸索障害型 GBS」のとらえ方が一致していない面があり、今後この点について論点を整理してまとめていくことが必要と考えられる。

GD1b はヒト末梢神経では後根神経節神経細胞と Ranvier 絞輪部周囲(傍絞輪部)のミエリンに局在している。一方ウサギ末梢神経では GD1b の傍絞輪部ミエリンにおける局在はみられないが、後根神経節神経細胞にはヒトと同様に GD1b が認められ、ウサギに GD1b を免疫することにより感覚障害性失調性ニューロパチーが発症する。免疫したウサギでは全てに抗 GD1b 抗体が上昇するが、発症するのは約半数である。楠班員は発症したウサギと非発症ウサギの抗 GD1b 抗体の微細反応性を検討した。その結果、末端の Gal-GalNAc 基を認識して GM1 に交差反応する抗体ではなく、GD1b のみを特異的に認識する抗体が発症ウサギで有意に高く上昇していることがわかり、このタイプの抗体が発症因子となっていることが示唆された。抗ガングリオシド抗体の臨床的意義を解明するためには、微細反応性の検討が重要であることを示したものである。

さらに同班員は抗 GD1b 抗体(GM1 に交差反応しないもの)陽性の GBS 症例の臨床的特徴を検討した。その結果、抗 GD1b 抗体陽性例では、大部分が IgG 抗体であり、上気道感染が先行し、電気生理学的には脱髄を主体とする所見を伴っていた。また筋力低下に加えて他覚的な感覚障害を伴う例も比較的多かった。これらの所見から、抗 GD1b 抗体は末梢神経の傍絞輪部ミエリンや一次感覚ニューロンに特異的に結合して GBS の発症に関与している可能性を指摘している。

GBS 患者血中に上昇する抗ガングリオシド抗体の中には、眼筋麻痺に強く関連する抗 GQ1b IgG 抗体のように、臨床症状との特異的相関のみられるものがある。球麻痺については、抗 GT1a 抗体が関連するとの報告があるが、その対応は必ずし

も明確なものとはいえない。吉野班員は球麻痺を伴う GBS 症例の血中抗体が認識する新たなガングリオシド(GglIX)について報告した。球麻痺を伴う症例における抗 GglIX 抗体の陽性率は必ずしも高くないが、球麻痺を伴わない症例ではこの抗体はみられなかったことから、球麻痺との関連性が注目される。GglIX はまだ構造決定されていないが、GD1c がその候補のひとつとして考えられている。

GBS と抗ガングリオシド抗体は、最近の免疫性神経疾患研究におけるひとつの大きなトピックであり、とくにわが国からの originality の高い報告が多い分野である。今後も引き続いて数多くの優れた研究が生み出されていくことが期待される。

(楠 進)

慢性炎症性脱髄性ニューロパチーの亜型とされる Lewis-Sumner 症候群の臨床的特徴と長期予後についての報告がおこなわれた(梶)。近年の電気生理学的検索の認識が深まるにつれて、末梢運動神経の伝導ブロックの存在の有無を明らかにし得るようになり、Lewis-Sumner 症候群の診断例も漸次増加の傾向にある。本報告はおそらく本邦初めての総合的な臨床的特徴、長期予後を報告したものと思われる。臨床診断に重要とされてきた血清抗 GM1 抗体は 25 例中の半数に満たない 40% でしか上昇を認めず、逆に電気生理学的に運動神経の伝導ブロックの存在が極めて重要であることを指摘した。自験例では抗 GM1 抗体の出現率はもう少し高いが、欧米の報告をみても伝導ブロックの存在よりも診断学的価値は低いと考えられる。治療に関しては副腎皮質ステロイドによる治療効果は不十分であり、大量静脈内免疫グロブリン(IVIg)投与が有効であった。しかし、継続投与が必要であったり、一過性に症状が改善したのち悪化することもあり、他剤併用療法などの検討の必要性を問題提起した。

免疫性末梢神経疾患の自己抗原として注目されているガングリオシドと免疫担当細胞との相互作用を調べる目的で、ヒトの末梢血から分離した単核球培養における炎症性サイトカイン産生に対するガングリオシドの作用を検討した(梶)。各種のガングリオシドを添加して得られた上清中の炎症性サイトカイン(TNF- α 等)を測定した。TNF- α は Guillain-Barré 症候群(GBS)などに密接な関連を有するサイトカインで脱髄を惹起する物質でもある。この研究では免疫担当細胞と GM2 ガングリオシドの相互作用にて、TNF- α の産生が亢進し、このような機序で炎症がおこる可能性があるとの指摘である。脱髄に IL-2, IL-2R, TNF- α などのサイトカインの関与が指摘されており、今後の研究課題である。

Campylobacter jejuni (C. jejuni) 腸炎後 GBS における抗 GM1 抗体の出現機序については近年多くの知見が集積しているが、免疫グロブリンのクラスでは IgG よりも IgA クラスで

相関が強い。IgA 抗ガングリオシド抗体のサブクラスおよび分泌型 IgA か否かを検討した(結城)。その結果 GBS で検出された IgA 抗ガングリオシド抗体はすべて IgA1 で、分泌型でなく骨髄由来という結果を得た。C. jejuni 腸炎で検出される IgA 抗 C. jejuni 抗体は腸管粘膜由来とされている。また IgA 抗ガングリオシド抗体陽性例は軸索障害がより強い傾向にあり、IgA 抗ガングリオシド抗体の重要性を認識する必要があることを指摘した(結城)。IgA クラスの抗体は補体結合能などに乏しく、軸索障害における IgA 抗ガングリオシド抗体の病的意義についてはさらに検討すべきである。

GBS の血中に出現する抗 GM1 抗体が運動神経の伝導を障害するか否かはまだ決着がついていない。IgG 抗 GM1 抗体が神経筋接合部の伝導を障害するかどうかを、ラット胎児筋細胞および脊髄細片混合培養系にて検証した。(結城)。この系では神経・筋接合部が形成され、自発性の筋活動電位が記録された。この培養系に IgG 抗 GM1 抗体を有する GBS 患者血清を添加したところ、筋活動電位が消失し、洗浄後に再び筋活動電位が得られた。この実験結果に多くの疑問点が出された。病因となるような抗原抗体反応ならば、結合は強いために洗浄の前後で速やかに筋活動電位が変わるのは、他の因子の関与を考慮すべきである、血清中には他の因子も存在するなどの問題点が提示された。筋肉細胞膜や神経細胞にも血清(抗体)はアクセスしていると考えられ、この系における筋の収縮が神経筋接合部を介したものであるかを含め、今後解決すべき問題が多いと考えられる。前のセッションでも、血清 IgG 抗 GM1 抗体に伴う神経伝導異常は軸索変性を呈するか早期可逆性伝導障害のいずれかであるとの報告がなされたが、梶らの報告も含め、まだしばらくは IgG 抗 GM1 抗体と伝導ブロックとの関連については検討が必要と思われる。

HNK-1 エピトープは硫酸基とグルクロン酸基を含む糖鎖で MAG、SGPG、SGLPG などの神経系構成分子に含まれる特異抗原である。患者血清中抗 HNK-1 抗体の標的抗原の分子構造、免疫反応について検討し(水澤)、特に MAG、SGLPG、SGPG を認識したが、共通抗原とされている Po についての抗体活性は低い結果を得た。またよく認識された MAG、SGPG などでも反応性に差がみられ、多様性をみた。特に SGLPG のみに強い反応性をもつものは感音性難聴など特徴的な臨床像・治療反応性を呈した。この結果が臨床的意義をもつかは症例の蓄積が必要である。

運動ニューロン病では血清中に M 蛋白が出現する頻度が正常人より多いことなど、免疫学的な異常が指摘されている。我々は IgA-M 蛋白血症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)においてその M 蛋白が高分子ニューロフィラメント(NF-H)と 65Kd 神経膜蛋白を認識することを明らかにした。ALS38 例中 15 例

に NF-H リン酸化部位の 1 アミノ酸残基置換をおこなった合成類似エピトープセットの一つ以上に対する反応性を ELISA で確認した。陽性血清のなかには NF-H を認識するものではないものがあつた。ALS 患者の一部に NF-H および類似エピトープ配列を有する蛋白質に対する免疫反応が存在するが、病的意義については今後の検討が必要である。(斎藤 豊和)

重症筋無力症 (MG)

重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部の筋肉側アセチルコリン受容体(AChR)を標的とする抗体を主役とした自己免疫疾患であるとする概念が確立されて久しい。しかし、なぜ本病で特異的に抗 AChR 抗体が産生されるのかについての疑問は未解明のままである。この点に関して、自己免疫性 T 細胞の解析と、T 細胞の分化、成熟が行われる臓器としての胸腺へのアプローチは、有益な情報を提供する可能性がある。本年度の MG 胸腺に関する研究は、未熟 T 細胞に比べ成熟 T 細胞の占める割合が多い事実を明らかにし、positive selection を受けた成熟 T 細胞が胸腺内にとどまって自己免疫反応に関わっている可能性を示唆した。しかし、末梢で刺激を受けた T 細胞の胸腺内への移行の可能性も否定はできない。さらに、T 細胞の分化・機能の鍵を握るサイトカインである IL-2 について、その受容体 γ サブユニットが、MG 胸腺で増えている B 細胞で著明に増大していた。このことは、このサブユニットが共通して媒介する IL-2、IL-4、IL-7 を介した B 細胞シグナル伝達機構にも MG で変調がおきている可能性を示唆する。免疫細胞の正常胸腺とは異なるレパートアは、MG 胸腺内アポトーシスによる negative selection からの回避が根底にある可能性を示唆する。特定の胸腺細胞が、なぜ negative selection を免れるのかの解明の一端として行われた本邦研究は、まずアポトーシスが、分化段階にある未熟胸腺細胞のステージで行われていることまでは明らかにした。現在アポトーシスのシグナル伝達機構について検討中である。

患者血中 IgG による動物への疾患トランスファーが可能なことは古くから知られ、これが本病の病態の主体が液性免疫にあるとする証左の一つとなった。本邦研究は、この B 細胞レベルの考えに加え、T 細胞レベルでの疾患トランスファーが可能なことを明らかにした。すなわち、抗原(シビレエイ AChR)特異的 T 細胞の passive transfer を受けたラットには、自己抗体(抗ラット AChR 抗体)産生の機序が成立、その神経筋接合部超微形態はヒト MG 極似の姿であった。しかし、この transfer 成立も前以っての胸腺摘出手術によって抑えられ、導入された感作 T 細胞と他種の免疫細胞との関係の場としての胸腺の重要性が示唆された。

ところで、本病研究の糸口となる動物モデルとして重要な位

置付けを与えられてきた実験的重症筋無力症(EAMG)は、ヒト MG 類似の症状を呈するものの、免疫異常という点からは、外来抗原(AChR)に反応し産生された抗体が被免疫動物 AChR と交叉反応することによって誘導されるモデルであって、発症の引金となる情報は提供しない。本班研究では、この問題を避け、ヒトに近い情報を得る動物として、機能を担ったT, B細胞をもたない SCID マウスをとりあげた。その腹腔内に注入したヒトリンパ球は、マウス免疫系の標的となることなく機能をもったヒト免疫系を検索することを可能とした。注入した胸腺細胞は長期に亘って活性を維持し、クローニングによって得られた多くの T 細胞ラインの中から、T helper, T cytotoxic / suppressor, NK 細胞を特定することができ、これらがヒト MG 発症に関わっている可能性を示唆した。液性免疫主体の重症筋無力症も、その発症の根源を明らかにし、病因にせまる治療法を開拓するためには今後も T細胞レベルと胸腺をターゲットとした分子免疫、分子遺伝学的研究の進展が求められる。

(高守 正治)

Paraneoplastic syndrome

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS)

中村班員は、本邦における 110 症例というきわめて多数の症例を用い臨床的特徴を明らかにした。男女比は 3:1 で、発症の平均年齢は 62 歳、肺小細胞癌の合併率は 58%であり、90%以上の症例が肺小細胞癌発見以前に LEMS を発症した。本邦の多数例の臨床像は、英国と同様であることが明らかにされた。同一施設で測定した抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) 抗体の陽性率は 86%と高率であり、電気生理学的に waxing 現象が 150-200%程度の equivocal LEMS とされる症例の診断にも有用であることが示された。同抗体が陰性の 14%の患者群は臨床症候は同様であるものの肺小細胞癌の合併は 21%と低率であった。この群の患者はシナプトタグミンやその他の抗原に対する抗体を持つものなのか、またその認識抗原は何か、認識抗原と腫瘍の関係については今後の問題である。

高守班員は LEMS における抗 P/Q 型 VGCC $\alpha 1$ -subunit domain III S5-S6 linker リコンビナント蛋白を作製し、LEMS 患者の 51.4%に同部に対する抗体をイムノプロット法で検出した。これらの患者は二抗体免疫沈降法で全例抗 P/Q 型 VGCC 陽性であり、domain III S5-S6 linker 部が抗体の認識部位の一つとして重要であることを示した。同部の合成ペプチドでは認識されず、立体構造が認識に重要と考えられた。domain III はチャネルの機能としても重要な部分で、抗体による修飾が想定される。すでに

domain II, IV の膜外露出部の合成ペプチドに対する抗体も一部の症例に報告され、さらに domain II, III, IV の合成ペプチドで動物モデルが作製されてきており、LEMS と抗 P/Q 型 VGCC の関係が顕微鏡的に明らかにされてきた。

電位依存性カリウムチャネル抗体 (抗 VGKC 抗体)

有村班員はすでに Isaacs 症候群において抗 VGKC 抗体の存在と、患者の γ -globulin による培養神経細胞の K^+ 電流の抑制を報告しているが、今回対象を原因の明らかではない筋痙攣や myokima を有する患者に広げて検討した。抗 VGKC 抗体は Western blot 法で全例の 40%余りに検出され、 K^+ 電流の抑制は Isaacs 症候群の全例、その他の 70%以上に認められた。特に myokima を伴う重症筋無力症 3 例すべてに抗 VGKC 抗体と K^+ 電流の抑制が認められ、病態への関与が推定された。末梢神経の興奮性亢進をおこす K^+ 電流の抑制の多くは抗 VGKC 抗体によるものと考えられるが、Western blot 法での陽性率がやや低い点については、抗体の認識エピトープの違いなどについての可能性が考えられた。

抗 Hu 抗体認識抗原の性質と機能

犬塚班員は、傍腫瘍性神経症候群にみられる抗 Hu 抗体によって認識される神経抗原 HuD が、神経細胞の分化・維持に関わる可能性が指摘されていることから、PC12 細胞の NGF 添加による分化誘導に対して、抗 Hu 抗体あるいは HuD アンチセンス オリゴヌクレオチドの影響を調べた。抗体は明らかな影響を示さなかったが、アンチセンスの存在は、NGF 添加による PC12 細胞の突起伸長を抑制し、HuD 蛋白の発現も抑制したことから、HuD 蛋白は PC12 細胞の NGF 添加による神経分化に関わる可能性が示された。HuD 蛋白は RNA recognition motif (RRM) を有し、いくつかのオンコジーンやサイトカインなどの mRNA の AU rich element (ARE) に結合して、それらの蛋白の発現に影響を与えることが考えられており、発現蛋白のカスケードの全体像を捉えるために differential display による解析が有効と考え、現在検討中である。

酒井班員は抗 Hu 抗体によって認識される神経抗原 ELAV-like 蛋白が、サイトカインの一つである TNF α の 3'非翻訳区配列構造の ARE と結合することを証明した。ELAV-like 蛋白の一つである HuC/ple21 蛋白と mRNA との結合部位は第 1RRM に加えて第 2RRM の 8 アミノ酸残基が必要十分であることも証明した。さらに結合には ARE のうち uridine の認識が重要であることを

示した。ELAV-like 蛋白が神経細胞での TNF α の発現調節を介して神経細胞の機能や生存に関与している可能性を示した。

(犬塚 貴)

サイトカイン

有村班員は昨年度の研究で Crow-Fukase 症候群における血中の vascular endothelial growth factor (VEGF) が高値であることを報告しているが、今年度は、その VEGF が血漿より血清中で高いこと、血小板が主な産生細胞であることを示した。さらに、Castleman 病患者でも高 VEGF 血症を認めるが、Crow-Fukase 症候群様の症状を呈さないことから、この両者の VEGF に差異がある可能性をも検討した。この結果、Crow-Fukase 症候群では VEGF の isoform VEGF165 が上昇しているのに対し、Castleman 病では VEGF121 が高値であることを見出し、上昇している isoform の差が臨床像の差異をもたらしていることを示した。

水澤班員は末梢神経系での血液神経関門の実験モデルを用いて、各種サイトカインが関門のバリアー機能に与える影響を検討した。ウシ馬尾神経内膜より、末梢神経微少血管内皮細胞を分離し、フィルター上で培養しバリアーを形成させた。種々のサイトカインで刺激後、バリアー機能を膜電気抵抗とアイソトープ標識イヌリンの通過率によって測定した。この結果、IL-1 や TNF などの炎症性サイトカインがバリアー機能を障害することを示し、自己免疫性末梢神経疾患では、血中のサイトカインが関門の機能を障害し、血中の成分の漏出を誘導し、病態形成に関与する可能性を示した。

菊地班員は昨年度に引き続き、アストロサイトのケモカイン産生機序、とくに細胞内シグナル伝達機構について検討し、IFN γ と TNF α が単独ではアストロサイトの β ケモカインを誘導しないが、この両者が synergistic に働き β ケモカインを誘導することを示した。さらに、この時細胞内のセラミドが上昇し、この誘導がスフィンゴミエリナーゼの阻害薬でブロックされることから、ケモカイン産生をひきおこす synergism にはセラミドを介したシグナル伝達系が関与している可能性を示した。ケモカインは神経系での炎症細胞の走化性にも重要であり、シグナル伝達系の解明は将来病態の治療にも有用と考えられた。

岩崎班員は Neuro-Behcet 病と類似する病態である Neuro-Sweet 病の症例を報告した。ベーチェット病と異なり、HLA-B54 と相関するが臨床的には鑑別困難なこともある。ただ Sweet 病では主体は好中球の浸潤であり、ベーチェットとは病態が異なる

ことが報告された。さらに、神経疾患患者末梢血リンパ球を用い、細胞死に関連するサイトカイン受容体をも検索したが、これらには疾患特異性はなく negative study であった。

犬塚班員は免疫抑制剤サイクロスポリンによる脳症を 3 例報告し、免疫抑制剤使用時の注意を喚起した。2 例は中止により脳症は軽快したが、1 例は死亡し、病理解剖がなされた。病理変化の主体は血管の中膜変性と血管の狭窄で、サイクロスポリンが血管内皮細胞を障害しそれによって血管障害が引き起こされた可能性が示された。

(錫村 明生)

日本人多発性硬化症の多様性の検討

藤原一男¹⁾、中島一郎¹⁾、佐久間 良¹⁾、小野寺 宏¹⁾、糸山泰人¹⁾、
沖田 直²⁾、高瀬貞夫²⁾、遠藤 実³⁾

目的

以前からアジア諸国の多発性硬化症(MS)では、視神経と脊髄が選択的に障害され大脳・脳幹・小脳にはほとんど病変がみられない視神経脊髄型MS(OSMS)が比較的多いことが注目されてきた。一方、大脳や脳幹に病変を有する欧米型MSがわが国に存在することも事実であるが、日本人症例の特徴がないかどうかを検討する必要がある。自験例を中心にして多発性硬化症の臨床的、免疫的多様性について述べる。

方法

(1) 1970~1998年発症で当科で経験した clinically definite MS86例の臨床病型別分類。

transverse myelitis (TM)を呈するOSMS(TM-OS)、mildな脳幹・小脳症候を有するTM-OS(TM+C)、TMのないOSMS(Mild-OS)、TMのない欧米型MS(C-MS)、脊髄型MS(S-MS)の5型に分類した。

TMは急性のmyelopathyで中等度以上の対麻痺あるいは四肢麻痺、感覚レベルのある全感覚低下、及び神経因性膀胱を有する症例と定義した。腫瘍や椎間板ヘルニアなど圧迫性の脊髄病変は除いた。

MS症例のうち初回のmyelitisがTMである症例の占める割合の発症年及び患者の出生年別推移を検討した。

(2)日本人MSの脳幹・小脳病変の特徴

連続66症例における脳幹・小脳症候の頻度とMRI病変の解析を行った。

(3)大脳白質の大病変を呈するMS及びその類縁疾患の検索。

結果

(1)TMを呈するMS(TM-OS及びTM+C)は1970年代に比べ、1980年代以降は明らかに減少傾向にある。一方、Mild-OSとC-MSは1970年代に比べて1980年代以降は増加傾向がみられた。出生年でみてもTMを呈するMSは減少傾向にあり、C-MSは増加傾向にあった(図1,2)。このTM-OSには、60歳前後で視神経炎で発症し、その後脊髄炎を呈し臥床状態となったTM-OSの姉妹例が含まれている。姉は抗甲状腺抗体が陽性で、妹は慢性関節リウマチを合併していた(図3)。

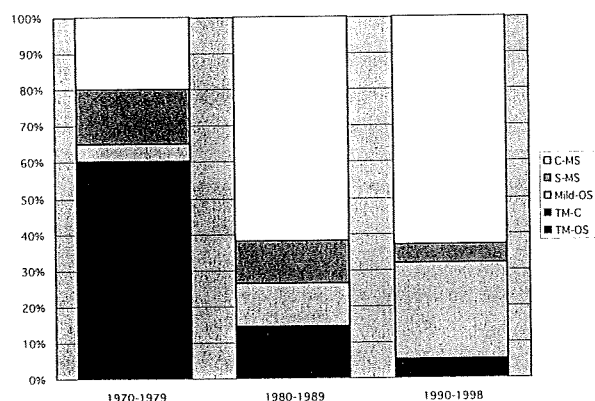


図1. 日本人MS患者の発症年代別の各病型の頻度

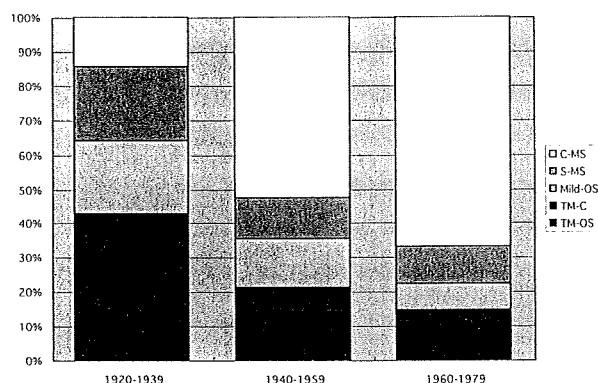


図2. 日本人MS患者の出生年代別の各病型の頻度

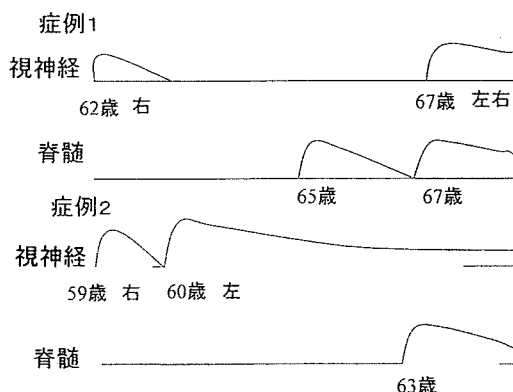


図3. 視神経脊髄型MSの姉妹例

1)東北大学医学部神経内科
2)広南病院神経内科
3)東北厚生年金病院神経内科

姉妹の HLA は、姉 A2/33, B39/44, C7/-, DR4/6, DQ1/3、妹 A26/33, B44/62, C3/-, DR6/-, DQ1/3 (DRB1* 1202/1302, DQB1* 0604/0301, DPB1* 0402/0501)であった。

(2)66 例中 43 例(65%)に種々の脳幹・小脳症候がみられた。小脳症候の頻度(30%)は欧米の報告(50~80%)より低かった(図 4)。さらに MRI では小脳半球病変はわずかに 6.4%にしかみられなかったが、これは欧米での数値(50~90%)に比べて著しく低い値であった(図 5,6)。

(3)自験例のうち失語症を呈する 2例(健忘失語を呈した 23 歳女性及び伝導失語を呈した 39 歳女性)があったが、症状の予後は良好であった。一方、組織破壊を伴う高度の炎症性脱髄により症状の改善が遅延する acute cerebral inflammatory demyelinating disease(Balo-like disease)が症例があり、当科では最近、無言と右片麻痺を呈する 47 歳男性例を経験した。脳 MRI では左大脳基底核から側脳室周囲に及ぶ T1-hypointense, T2-hypointense で不規則に造影される病変がみられた。MRS では NAA が低下しており脱髄のみならず axon の障害もあることが考えられた。ステロイド投与により症状は徐々に改善しているが依然として ADL は低いレベルにある。脳生検では組織破壊と脱髄が高度であり、浸潤している細胞は大部分は RCA-1 陽性のマクロファージあるいはミクログリアであった。T 細胞は少数で、B 細胞は稀であった。(広南病院、今野先生の解析による。)

考 察

(1)他のアジア諸国では現在も重症 OSMS が多いようであるが、日本人の遺伝的背景は不変であるとする、戦後日本人の生活様式が欧米化し、食物、感染性微生物、化学物質など何らかの環境要因の変化が TM を呈する MS の減少や C-MS の増加をもたらした可能性が考えられる。また、本邦では家族性 MS は極めて稀であり、当科で経験した姉妹例は検索した限りでは初の家族性 OSMS と思われる。

(2)欧米の MS 症例では脳幹・小脳の脱髄病変による症候が多く症例でみられるが、一方、小脳病変が少ないことは日本人 MS の特徴と考えられる。日本人の通常型 MS でも欧米の症例と同様に DRB1* 1501 が多いことが報告されているが、欧米の家族性 MS の連鎖解析の結果では MS の遺伝的疾患感受性は HLA を含めた複数の遺伝子が関与していることが示されており、HLA 以外の遺伝因子は日本人と欧米人で異なることも考えられる。

(3)失語症を呈する症例は大病変を示す MS の一つの典型である。検索した限りでは 13 例の報告があるが、1 例を除いて全例女性であった。失語症のタイプは様々だが、脳梗塞の失語症に比べて症状の予後は良好という特徴がある。Balo-like disease は、一般に単相性の経過をとるが、飛田らが報告しているように再発例の報告もあり MS との異同が問題である。本症例では、脱髄だけでなく組織破壊が高度で、そのためステロイドへの反応性は通常の MS より不良であったと考えられる。

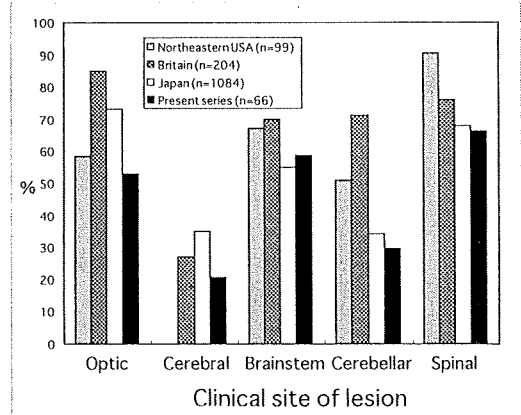


図 4. 日本と欧米 MS の脳幹・小脳症候の頻度

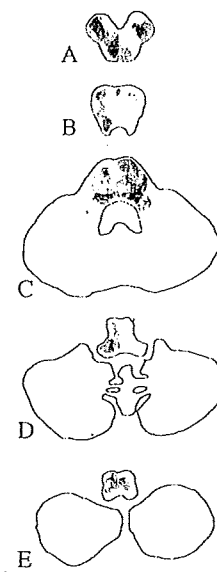


図 5. 日本人 MS の脳幹・小脳病変の MRI 所見
A:midbrain, B:upper pons, C:middle pons, D:lower pons, E:medulla

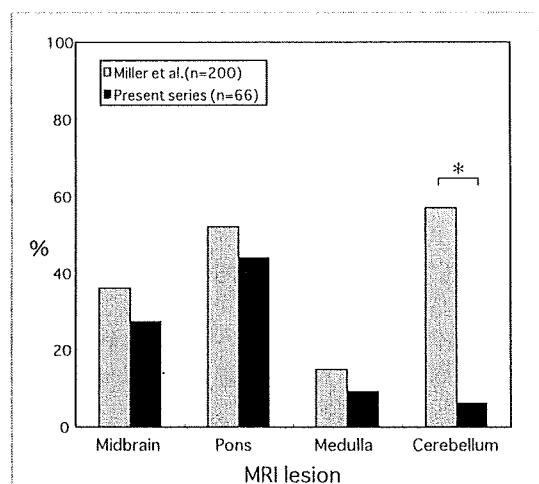


図 6. MRI 上の脳幹・小脳病変出現頻度の欧米との比較
*:P<0.05

まとめ

(1)TMを呈するMS(TM-OS及びTM+C)は近年明らかに減少傾向にある。一方、Mild-OSとC-MSは増加傾向がみられ、全体として日本人MSの各病型の頻度は欧米のMSのそれに類似してきている

視神経脊髄型MSの姉妹例を経験した。

(2)小脳病変が少ないことは日本人MSの特徴である。

(3)失語症を呈した自験2例では、過去の報告と同様に大脳白質に大病変がみられたが、予後は良好であった。

Balo-like disease 症例では組織破壊が高度で症状の回復も遅延した。

文献

1)Kira J, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol*, 40: 569-574, 1996.

2)中島一郎 他。日本人多発性硬化症患者における脳幹・小脳症候とMRI 所見の解析。 *神経免疫学* 6:48-49, 1998.

日本人多発性硬化症における疾患感受性遺伝子の解析

齋田 孝彦

西村 公孝

太田 光熙

目 的

日本人多発性硬化症 (MS) 患者における疾患感受性遺伝子の同定を行なう。

対 象

日本人 MS 患者 95 例, 健常人 82 例につき, 末梢血より常法に従って DNA を抽出した。MBP(myelin basic protein) 遺伝子の 5' 領域に存在する(TGGA)n の多型と MOG(myelin oligodendrocyte glycoprotein) 遺伝子内に存在する 2 カ所の多型について, 蛍光色素でラベルしたプライマーを用いたマイクロサテライト法 (ABI 373 DNA sequencing system, Genescan 672 software) で解析した。ICAM-1 遺伝子の第 6 エクソンに存在し, アミノ酸置換を伴う多型 (K469E), および FcγRIIIa 遺伝子の多型 (V158F) に関しては allele-specific PCR 法で検討した。HLA class III 領域の多型 (MICA, D6S273) は, それぞれマイクロサテライト法で解析した。class III 領域に存在する AIF(allograft inflammatory factor)-1 遺伝子については, MS 患者 16 例につきプロモーター領域を含む全ての領域をシークエンスした。また, 臨床症候から視神経脊髄にほぼ限局する MS 患者 (アジア型) とより広範な症候を呈する西洋型 MS 群とに二分し, それぞれのサブグループに分けてコントロール群との比較を行った。

結 果

(1) MBP および MOG のマイクロサテライト多型に関して, MS 群, 西洋型 MS 群, アジア型 MS 群のいずれも, コントロールと比べて有意な偏りは認めなかった。

(2) ICAM-1 遺伝子および FcγRIIIa 遺伝子の多型に関しても, 各群の間で有意な差異を認めなかった。

(3) HLA class III 領域のマイクロサテライト多型 (MICA, D6S273) では, いずれも有意な差を認めなかった。

(4) AIF-1 遺伝子領域では, 各エクソン内およびプロモーター領域で多型を認めなかった。しかし, イントロン内に三カ所の多型を見いだした。このうちの一カ所の多型につき, PCR-RFLP法 (AciI digestion) を用いて解析したところ, 西洋型 MS でコントロールに比べて有意

な差異を認めた。この多型は, HLA DRB1*1501 とは独立しており, HLA-DRB1*1501 を除いた西洋型 MS 患者群でもコントロールに比べて有意な差異を認めた。

考 察

昨年度は, 西洋型 MS 患者で HLA-DRB1*1501 が有意に増加しているを確認するとともに, この DRB1*1501 と T 細胞受容体 (TCR) の BV6S3 (gt)11 アリルを合わせ持つことで MS の発症リスクが高まることを示した。また, HLA class III 領域に存在する TNFα 遺伝子近傍の CA repeats の多型では, 有意ではないもののアジア型 MS と西洋型 MS 群とで異なった傾向を示した。

今回は, HLA class III 領域を重点的に検索するとともに, ミエリン蛋白遺伝子 (MBP, MOG) や接着分子の ICAM-1 遺伝子, IgG の Fcγ レセプター (FcγR) 遺伝子についても多型の解析を行った。

1) MBP に関しては, 北欧白人で有意な結果が複数報告されているが, その他の国・民族からの報告はいずれも否定的である。日本人での我々のデータでも有意な差異は認めなかった。

2) MOG 遺伝子は, HLA 遺伝子領域の最もテロメア側に位置し, その遺伝子多型と MS との関連を示唆する報告はあるものの, 日本人では差異は認めなかった。

3) ICAM-1 のアミノ酸置換を伴う多型に関しては, ポーランド白人で, K469 が有意に増加しているとの報告があるが, 我々の結果では差異を認めなかった。しかし, 日本人自己免疫性糖尿病 (IDDM) における我々の検討では, 成人発症の IDDM 群と 20 歳以下の typical IDDM 群との間で有意差を認めており, ICAM-1 遺伝子の K469E 多型は機能的に重要であると考えられる。

4) 免疫グロブリン療法の有効性が MS で報告されており, Fcγ レセプターの多型が疾患感受性や治療効果に影響を与える可能性がある。FcγRIIIa のアミノ酸置換を伴った多型 (V158F) に関しては, V158 が IgG1 や IgG3 とより強く結合し, ADCC 機能も F158 に比べてより強くとされている。SLE 患者では F158 を有するものが有意に増加しているとの報告がある。我々の日本人 MS 患者での検討では, 有意な偏りは見られなかった。

5) HLA class III 領域での検討では, class I 領域寄りに存在する MICA 遺伝子内に存在する多型と, class II 領域寄りにある D6S273 マーカーの多型のいずれも有意な差異を認めなかった。

6) そこで, TNFα 遺伝子より数 10 kb セントロメア

側に存在するAIF-1遺伝子について多型の有無を調べた。AIF-1は、microgliaを含むマクロファージ系の細胞で発現が認められ、IFN γ でup-regulateされる。ラットの心移植やEAEでの役割が注目されている。AIF-1のシークエンスの結果、プロモーター領域やエクソン内には多型は存在しなかったが、イントロン内に三カ所多型を見いだした。このうちの一箇所の多型を制限酵素(AciI)を用いて検討したところ、西洋型MS群でコントロールに比べて有意な差異を認めた。DRB1*1501を持たない西洋型MSでも有意差を認めており、独立した因子と考えられる。他のもう一箇所の第4イントロンに存在する多型(AciI多型と100%一致)は、第4エクソンから9番目の第4イントロン内に位置し、splicingに影響を与える可能性がある。白人の末梢白血球由来cDNAライブラリーからAIF-1をクローニングしたところ、既に報告されているエクソンの1から6まで揃ったAIF-1の他に、エクソン4を欠落したバリエーションも同定できた。AIF-1の多型とmRNAのパターンとの対応関係につき現在解析中である。

結 論

- 1) MBP,MOG,ICAM-1,Fc γ RIIIaの遺伝子領域に存在する多型は、いずれも日本人MS患者で有意な差異を認めなかった。
- 2) HLA class III領域に存在するAIF-1遺伝子またはその近傍の遺伝子が、西洋型MS患者の新たな疾患感受性遺伝子の可能性がある。

文 献

- 1) Kira J, et al:Ann Neurol 40:569-574, 1996
- 2) Epplen C et al:Ann Neurol 41:341-352, 1997
- 3) Ma JJ, et al:J Neuroimmunol 92:109-112, 1998

Table 1 Frequency of MBP microsatellite alleles in MS patients and controls

Alleles (bp)	Controls (n=91)	Total MS (n=83)	Asian Type (n=43)	Western Type (n=40)
212	19(10.4)	20(12.0)	11(12.8)	9(11.3)
216	7(3.8)	14(8.4)	<u>9(10.5)^a</u>	5(6.3)
220	40(22.0)	36(21.7)	21(24.4)	15(18.8)
224	10(5.5)	14(8.4)	9(10.5)	5(6.3)
228	28(15.4)	19(11.4)	12(14.0)	7(8.8)
232	43(23.6)	43(25.9)	17(19.8)	26(32.5)
236	24(13.2)	13(7.8)	6(7.0)	7(8.8)
240	11(6.0)	7(4.2)	1(1.2)	6(7.5)

^a Only the uncorrected *p* value is statistically significant compared to the controls.