

図1 : EAEおよびEAN発症個体の臨床症状の変化

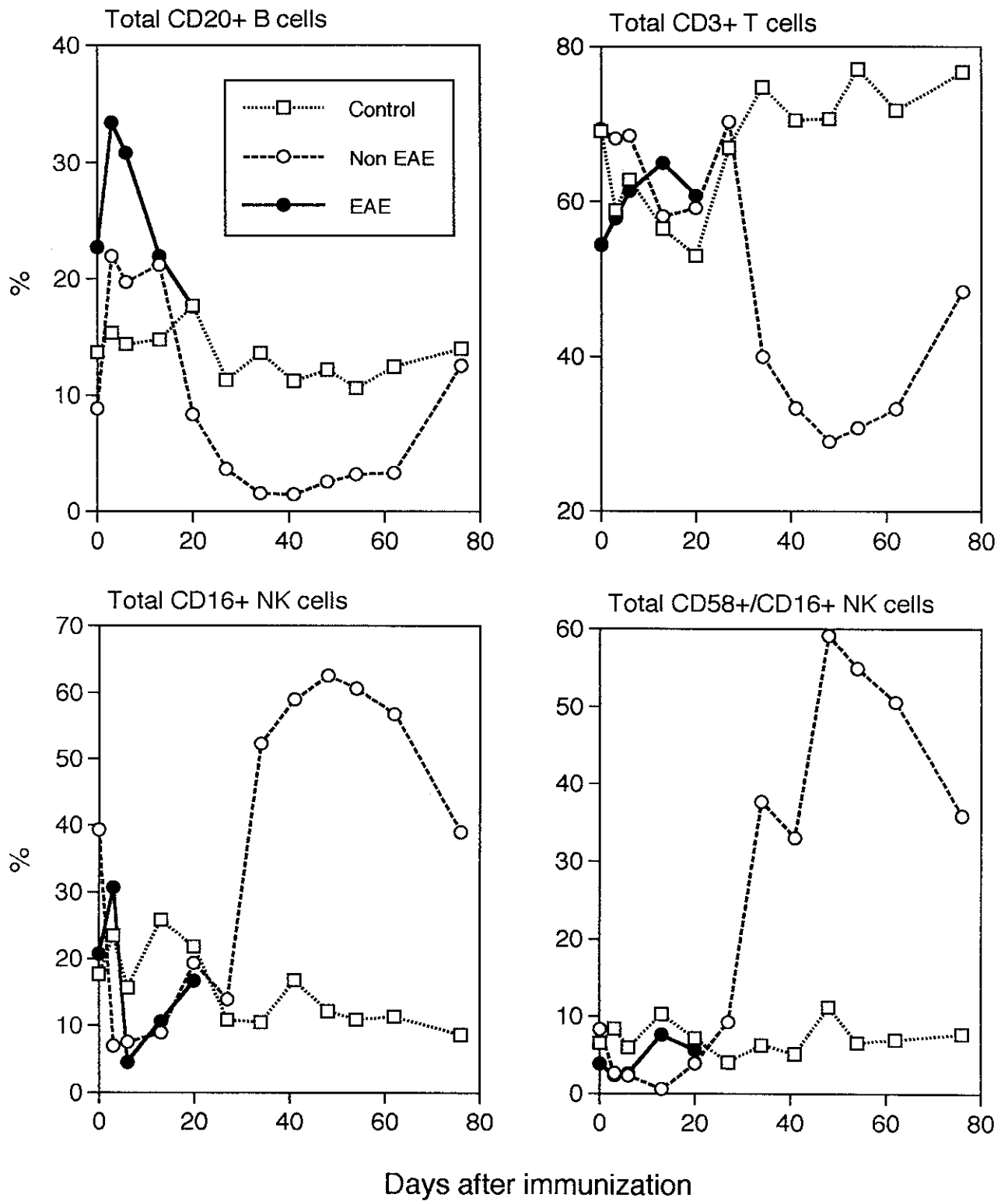


図2 : EAE発症個体、非発症個体、対照個体での末梢リンパ球サブセットレベルの変化

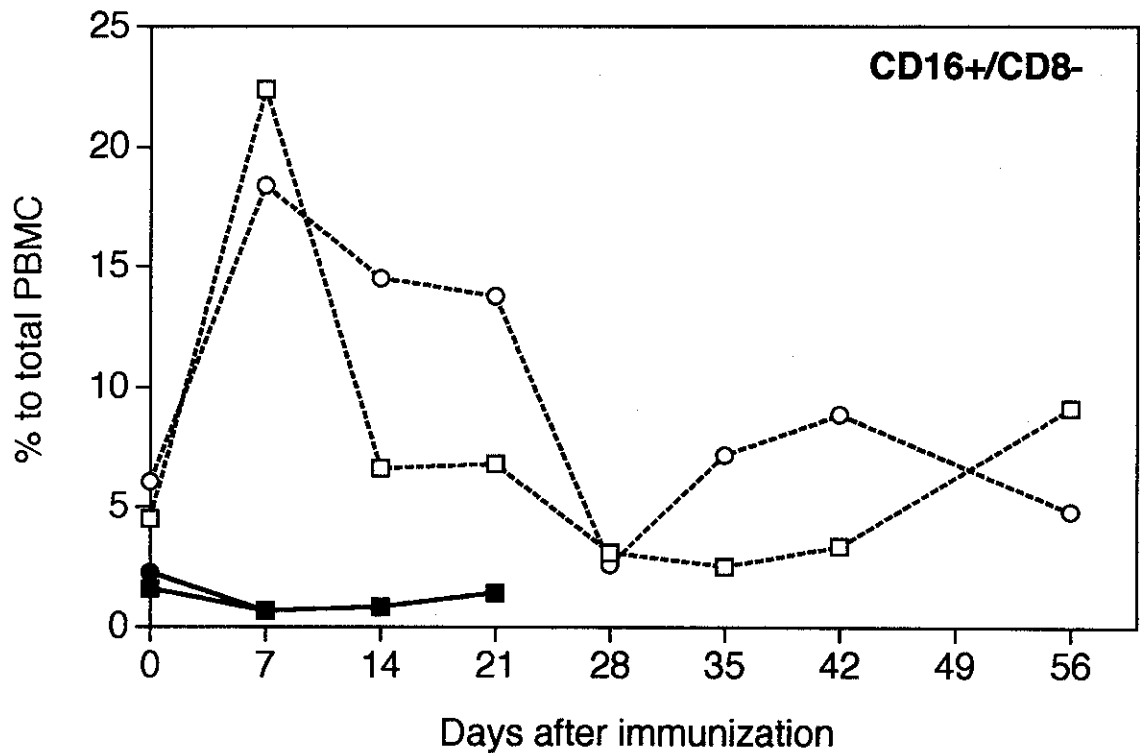
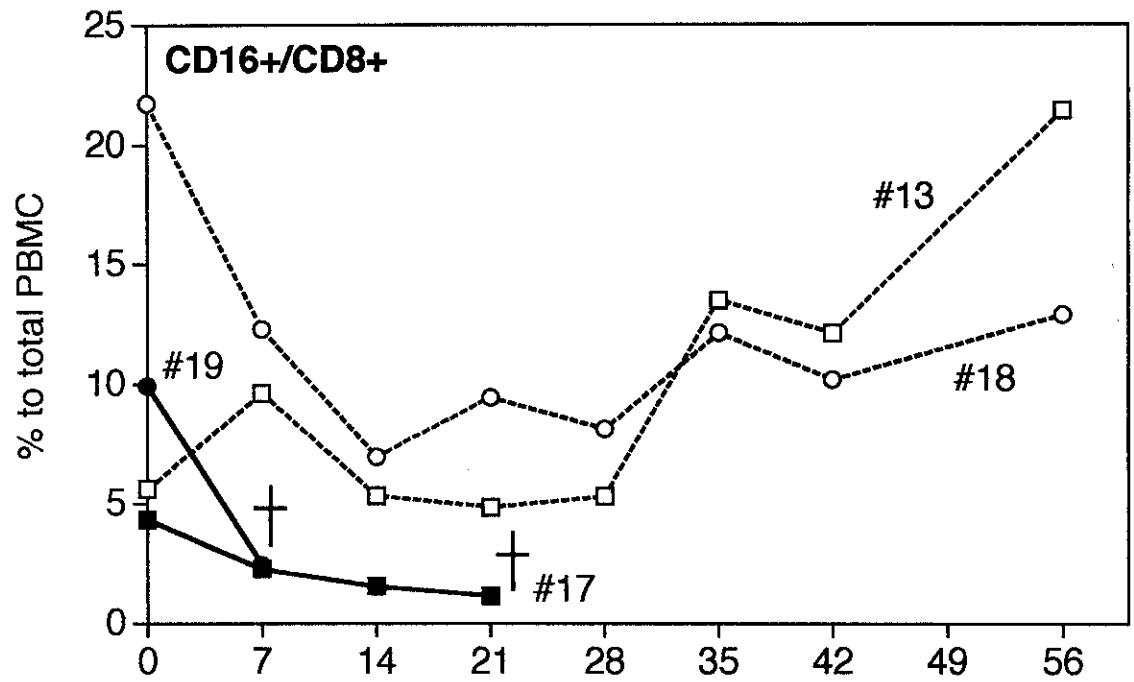


図3：EAE発症個体と非発症個体でのNKサブセットレベルの変化

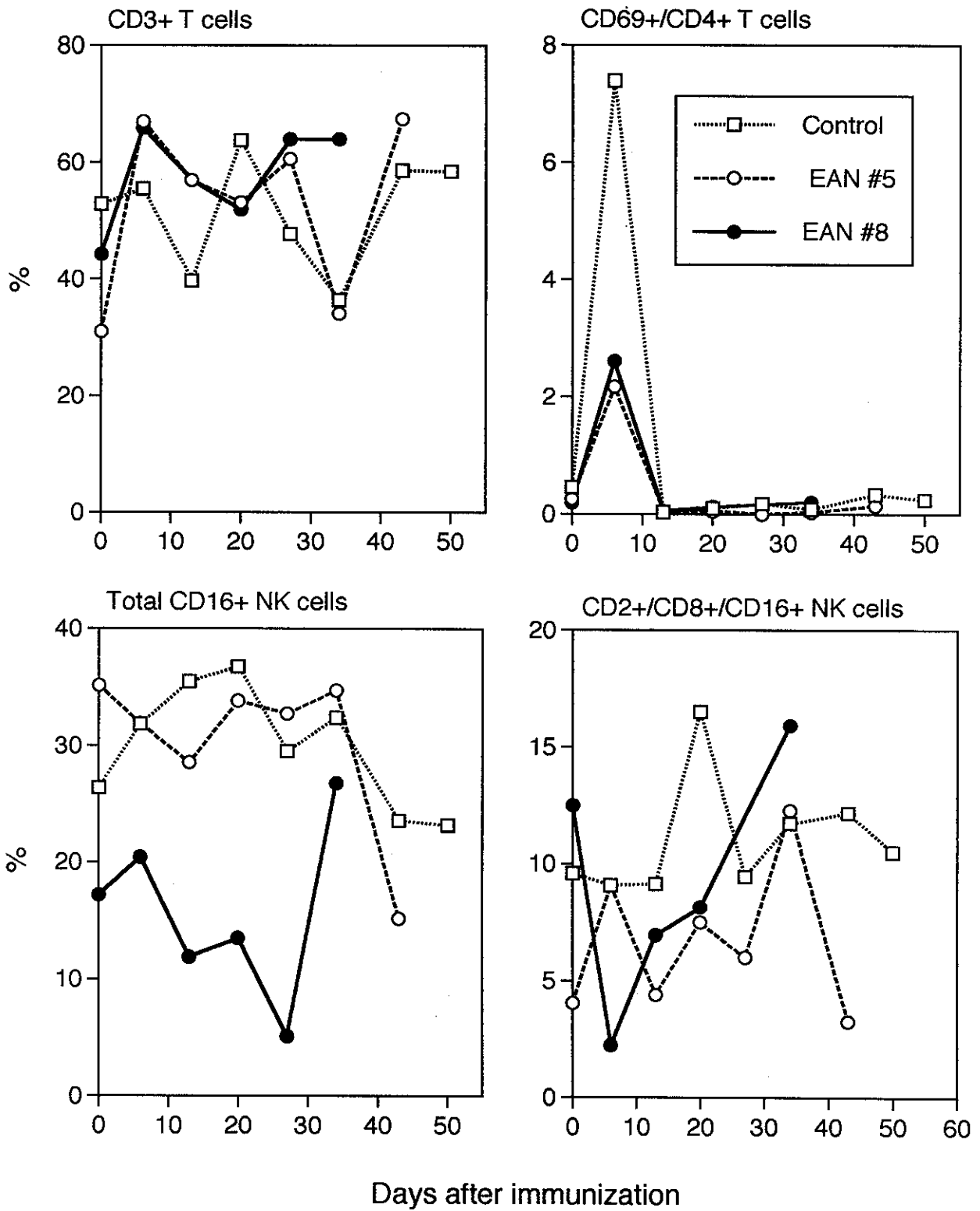


図4：EAN発症個体および対照個体での末梢リンパ球サブセットレベルの変化

# 多発性硬化症における Th1/Th2 及び Tc1/Tc2 バランス

分担研究者 吉良潤一

## 目的

我々はこれまでに、Th1/Th2 バランスの検討により、日本人多発性硬化症(MS)患者において、IFN $\gamma$ /IL-4 産生細胞比が高い Th1 有意な状態にあることを報告してきた。MS の病巣には、CD4 $^+$ のみならず CD8 $^+$ T 細胞の浸潤も見られ、MS 患者や健常人において CD8 $^+$ ミエリン蛋白反応性 T 細胞の樹立もされている。CD8 $^+$ T 細胞も CD4 $^+$ T 細胞と同様に IFN $\gamma$  を主として産生する Tc1 細胞と、IL-4 を産生する Tc2 細胞に分類されるが、MS における Tc1/Tc2 バランスのを解析した報告はほとんどない。そこで本研究は日本人 MS における Tc1/Tc2 バランスを明らかにすることを目的とした。

## 対照・方法

### 対象

対象は、Poser らの基準により臨床的に確実な MS 群 38 例(西洋型 23 例、アジア型 15 例)、健常対照群 20 例である。なおアジア型 MS には視神経脊髄型と脊髄型(レベルを変えて再発)を含めた。検査時の平均年齢 $\pm$ SD は MS 群 44 $\pm$ 11 歳、健常対照群 36 $\pm$ 12 歳である。

### 方法

ヘパリン加末梢血を採取し、PMA (25ng/ml) と ionomycin (1 $\mu$ g/ml) で 4 時間培養後刺激後に、CD8 $^+$ T 細胞内のサイトカイン産生を、IFN $\gamma$ 、IL-4 に対するモノクローナル抗体で染色してフローサイトメトリー法により測定した<sup>1)</sup>。

## 結果

IFN $\gamma$ /IL-4 細胞%(Tc1%)は全 MS では健常対照と有意な差を認めなかった。西洋型においても差はなく、アジア型のみで有意な上昇が認められた。IFN $\gamma$ /IL-4 細胞%(Tc2%)、IFN $\gamma$ /IL-4 産生細胞比に有意差は認められなかった(図1)。

2 病型に分けて再発期・寛解期での Tc1/Tc2 バランス

の検討を行った結果、アジア型では再発期・寛解期を通して変動無く Tc1%の上昇が認められたが、西洋型では寛解期に比べ再発期に Tc2%の有意な上昇が認められた(図2)。

## 考察

これまでに、MS における Th1 優位性の報告は多く、我々のこれまでの検討においても同じである。今回の研究によりアジア型 MS では、Th1 シフトばかりでなく Tc1 シフトも存在することが明らかとなった。Becker ら<sup>2)</sup>によると IFN $\gamma$  を産生する CD8 $^+$  T 細胞は、2 次性進行型 MS では増加するが、再発寛解型 MS ではむしろ減少すると報告している(但し、この報告では IL-4 は検討されていない)。我々の研究においても西洋型 MS では IFN $\gamma$ /IL-4 産生細胞比はむしろ健常対照より低い傾向にあった。アジア型 MS は頻回の再発を反復し、障害が高度なことが知られているが<sup>3),4)</sup>、2 次性進行型 MS も同様に障害が強いことが知られている。また、アジア型 MS では、再発期・寛解期を通して Tc1/Tc2 バランスに変化無く、常に Tc1 有意な状態が持続している。これらのことより、IFN $\gamma$  産生 CD8 $^+$ T 細胞(Tc1 細胞)の増加は、高度の神経障害、或いは進行速度に関与する可能性が示唆された。

## 結論

MS における Tc1/Tc2 バランスの検討により、再発寛解型 MS においては、アジア型では Tc1 が優位に上昇していることが明らかとなった。再発期・寛解期における検討により、アジア型では常に Tc1 有意な状態であることが明らかとなった。これに対して、西洋型では再発期にはむしろ Tc2 が優位となっていた。

## 文献

- 1) Horiuchi I, et al: Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in acute myelitis with mite antigen-specific IgE. J Neurol Sci 172: 17-24, 2000
- 2) Becker B, et al: Interferon- $\gamma$  secretion by peripheral blood T-cell subsets in multiple sclerosis: correlation with disease

図1: MSにおけるTc1/Tc2バランス

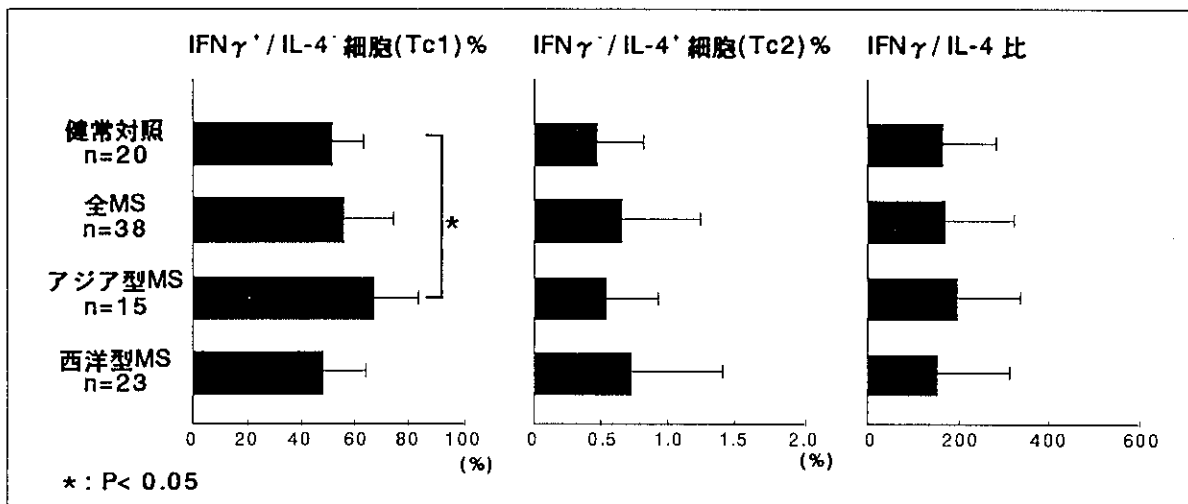
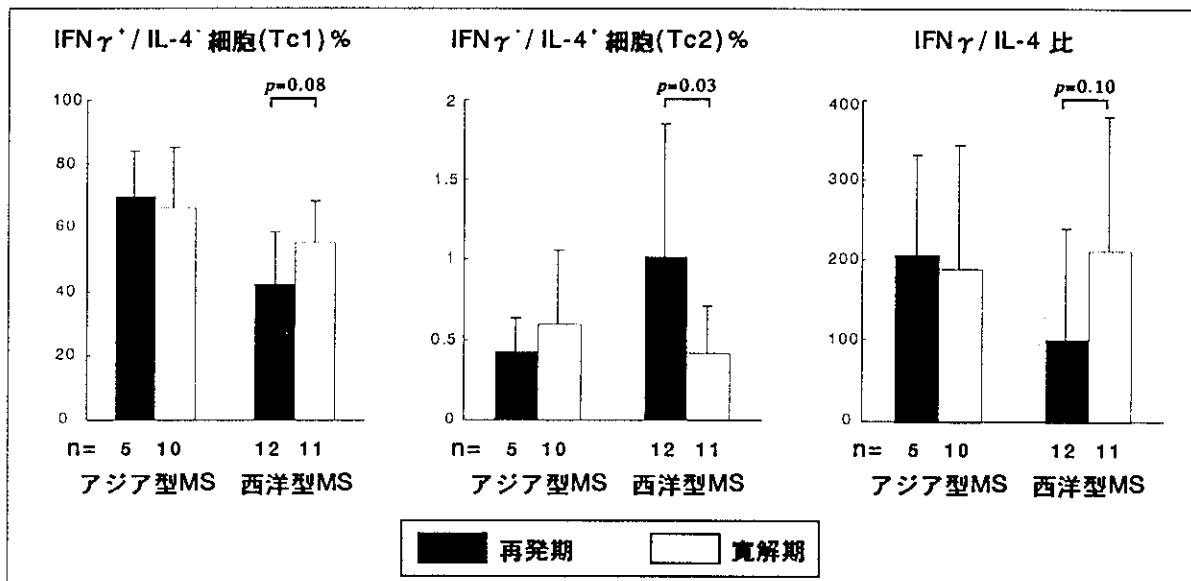


図2: MSの再発期・寛解期におけるTc1/Tc2バランス



phase and interferon- $\beta$  therapy. Ann Neurol 45: 247-250, 1999

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

4) Yamasaki K et al: HLA-DPB1\*0501 associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. Brain 122: 1689-1696, 1999.

## 主任研究者平成 11 年度論文集

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

多発性硬化症の病態機構解明と新しい治療法開発に関する研究

主任研究者 山村 隆

国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 部長