

厚生労働省特定疾患対策研究事業  
免疫性神経疾患に関する調査研究班

平成 12 年度 研究報告書

Annual Report of the Neuroimmunological Disorders,  
Research Committee,  
The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2000

平成 13 年 3 月

班長 納 光 弘

# 目次

総括研究報告	1
免疫性神経疾患に関する調査研究班 納 光弘	
<b>I. MS 1</b>	
1. 日本人多発性硬化症患者に対するインターフェロン $\beta$ -1 b の治療効果 —多施設共同，二群比較二重盲検，長期臨床試験—	13
国立療養所宇野病院 <sup>1)</sup> ，北海道大学医学部神経内科 <sup>2)</sup> ，東北大学医学部神経内科 <sup>3)</sup> ， 国立精神・神経センター国府台病院 <sup>4)</sup> ，東京大学医学部健康科学・看護学科 <sup>5)</sup> (インターフェロン $\beta$ -1 b調査研究グループ) 斎田 孝彦 <sup>1)</sup> ，田代 邦雄 <sup>2)</sup> ，糸山 泰人 <sup>3)</sup> ，佐藤 猛 <sup>4)</sup> ， 大橋 靖雄 <sup>5)</sup>	
2. 日本人多発性硬化症のオリゴクローナルバンドの解析	15
東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野 <sup>1)</sup> ， 東京医科歯科大学大学院ウイルス制御学 <sup>2)</sup> 藤原 一男 <sup>1)</sup> ，中島 一郎 <sup>1)</sup> ，藤盛 寿一 <sup>1)</sup> ，三須 建郎 <sup>1)</sup> ， 小野寺 宏 <sup>1)</sup> ，山本 雅裕 <sup>2)</sup> ，山本 直樹 <sup>2)</sup> ，糸山 泰人 <sup>1)</sup>	
3. 多発性硬化症患者におけるHeat shock protein 70 遺伝子及び $\beta$ 2 adrenergic receptor 遺伝子多型についての検討	18
北海道大学神経内科 <sup>1)</sup> ，北祐会神経内科病院 <sup>2)</sup> 新野 正明 <sup>1)</sup> ，宮岸 隆司 <sup>1)</sup> ，菊地 誠志 <sup>1)</sup> ，深澤 俊行 <sup>2)</sup> ， 輿水 修一 <sup>1)</sup> ，矢部 一郎 <sup>1)</sup> ，田代 邦雄 <sup>1)</sup>	
4. 多発性硬化症の寛解維持には type 2 cytokine 産生 NK 細胞(NK 2)が関与する	21
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 <sup>1)</sup> 高橋 和也 <sup>1)</sup> ，三宅 幸子 <sup>1)</sup> ，近藤 誉之 <sup>1)</sup> ，山村 隆 <sup>1)</sup>	
5. フォスフォジエステラーゼ阻害薬による多発性硬化症の治療 —臨床治験にむけて—	23
名古屋大学環境医学研究所 <sup>1)</sup> ，大阪大学神経内科 <sup>2)</sup> ，東北大学神経内科 <sup>3)</sup> ，北海道大学神経内科 <sup>4)</sup> ， 国立精神・神経センター国府台病院 <sup>5)</sup> ，国立療養所宇野病院 <sup>6)</sup> 錫村 明生 <sup>1)</sup> ，佐古田三郎 <sup>2)</sup> ，藤原 一男 <sup>3)</sup> ，深浦 彦彰 <sup>4)</sup> ， 菊地 誠志 <sup>4)</sup> ，湯浅 龍彦 <sup>5)</sup> ，松井 真 <sup>6)</sup>	
6. インターフェロン治療による鬱の発症機序に関する研究	25
名古屋大学環境医学研究所 <sup>1)</sup> ，藤田保健衛生大学医学部神経内科 <sup>2)</sup> ，京都大学霊長類研究所 <sup>3)</sup> 錫村 明生 <sup>1)</sup> ，伊藤 由里 <sup>2)</sup> ，鈴木 樹理 <sup>3)</sup>	

## II. MS 2

1. リンパ球細胞内サイトカイン検索と膜表面抗原解析結果の相関について ..... 27  
国立療養所宇多野病院神経内科<sup>1)</sup>  
齋田 孝彦<sup>1)</sup>, 松井 真, 荒谷 信一, 王 会雲
2. アストロサイト由来の自己反応性 T 細胞抑制因子の解明と遺伝子クローニング ..... 29  
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第6部<sup>1)</sup>  
原 英夫, Gyorgy Fazekas, 田平 武<sup>1)</sup>
3. アトピー性脊髄炎全国疫学調査報告：  
アトピー性脊髄炎とブタ回虫性脊髄炎の存在 ..... 31  
九州大学神経内科<sup>1)</sup>, 宮崎医科大学寄生虫学<sup>2)</sup>  
小副川 学<sup>1)</sup>, 越智 博文<sup>1)</sup>, 名和 行文<sup>2)</sup>, 吉良 潤一<sup>1)</sup>
4. 先行するアトピー性疾患と脊髄炎発症時の脊髄障害パターン・免疫機能異常との関連：  
平山病アレルギー背景因子説の提唱 ..... 33  
九州大学神経内科<sup>1)</sup>  
越智 博文<sup>1)</sup>, 小副川 学, 吉良 潤一
5. ガングリオシドは再発寛解型実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制する ..... 35  
信州大学医学部小児科学教室<sup>a)</sup>, 信州大学医学部第三内科学教室<sup>b)</sup>, 長野県立木曽病院内科<sup>c)</sup>  
関口 幸男<sup>a)</sup>, 市川 元基<sup>a)</sup>, 井上 敦<sup>c)</sup>, 高 昌星<sup>b)</sup>
6. ヒトモノクローナル抗体による多発性硬化症の治療 ..... 38  
名古屋大学医学部神経内科, メイヨークリニック神経内科\*  
祖父江 元, 朝倉 邦彦, 河合 邦幸, 犬飼 晃,  
Moses Rodriguez\*

## III. HAM

1. 日本赤十字献血 HTLV-I 陽性者における HTLV-I 関連疾患の解析 ..... 41  
鹿児島大学医学部第三内科<sup>1)</sup>  
古川 良尚<sup>1)</sup>, 久保田龍二, 榮樂 信隆, 宇宿功市郎,  
納 光弘
2. HAM脊髄における Fas/FasL の発現 ..... 44  
鹿児島大学医学部第三内科  
梅原 藤雄, 伊藤香世子, 道園久美子, 阿部真由美,  
納 光弘
3. HAM患者末梢血中 HTLV-I 特異的 CTL の抗原認識はウイルス量とともに変動する ..... 46  
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター<sup>1)</sup>,  
鹿児島大学医学部第三内科<sup>2)</sup>, 鹿児島大学医学部医療情報学<sup>3)</sup>  
出雲 周二<sup>1)</sup>, 久保田龍二<sup>2)</sup>, 古川 良尚<sup>2)</sup>, 宇宿功市郎<sup>3)</sup>,  
納 光弘<sup>2)</sup>

4. HAM 患者末梢血 CD4 陽性 T リンパ球における etoposide-induced apoptosis に対する抵抗性の検討 .....	48
長崎大学大学院感染分子病態学 <sup>1)</sup> , 長崎大学第一内科 <sup>2)</sup>	
中村 龍文 <sup>1)</sup> , 浜崎 真二 <sup>2)</sup> , 古屋 孝文 <sup>2)</sup> , 川上 純 <sup>2)</sup> , 一瀬 克浩 <sup>2)</sup> , 中島 友紀 <sup>2)</sup> , 西浦 義博 <sup>2)</sup> , 調 漸 <sup>2)</sup> , 江口 勝美 <sup>2)</sup>	

5. HTLV-I 感染者 PBMC を用いた Tax 発現誘導に伴う感染細胞, HTLV-I 特異的 CTL の表面抗原, サイトカイン動態の解析 .....	51
鹿児島大学医学部医療情報管理学 <sup>1)</sup>	
宇宿功市郎 <sup>1)</sup> , 斉藤 峰輝, 古川 良尚, 出雲 周二, 納 光弘	

#### IV. その他

1. 高 VEGF 血症ヌードマウスの病理所見: Crow-Fukase 症候群との対比 .....	53
鹿児島大学医学部第三内科 <sup>1)</sup> , 鹿児島大学医学部第二病理 <sup>2)</sup> , 東海大学医学部病理学教室 <sup>3)</sup>	
有村 公良 <sup>1)</sup> , 橋口 照人 <sup>1)</sup> , 渡嘉敷 崇 <sup>1)</sup> , 梅原 藤雄 <sup>1)</sup> , 納 光弘 <sup>1)</sup> , 後藤 正道 <sup>2)</sup> , 上山 義人 <sup>3)</sup> , 中村 雅登 <sup>3)</sup>	

2. 自己免疫性橋本脳症における抗原検索 .....	55
福井医科大学第二内科 <sup>1)</sup> , 福井県立大学分子生物学科 <sup>2)</sup>	
藤井 明弘 <sup>1)</sup> , 米田 誠 <sup>1)</sup> , 鈴木 寛 <sup>2)</sup> , 栗山 勝 <sup>1)</sup>	

3. 亜急性硬化性全脳炎患者における Th1/Th2 サイトカイン関連遺伝子多型解析 .....	57
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 <sup>1)</sup> , 鳥取大学医学部脳神経小児科 <sup>2)</sup>	
吉良龍太郎 <sup>1)</sup> , 井上 岳彦 <sup>1,2)</sup> , 中尾 太 <sup>1)</sup> , 井原 健二 <sup>1)</sup> , 楠原 浩一 <sup>1)</sup> , 竹下 研三 <sup>2)</sup> , 原 寿郎 <sup>1)</sup>	

4. ELISPOT 法を使ったヒト多発筋炎特異的細胞エピトープ同定の試み .....	60
新潟大学脳研究所神経内科 <sup>1)</sup> , 国療西新潟中央病院 <sup>2)</sup>	
河内 泉 <sup>1)</sup> , 田中 恵子 <sup>1)</sup> , 田中 正美 <sup>2)</sup> , 辻 省次 <sup>1)</sup>	

5. 神経変性疾患における免疫機序の関与; CD4 bright+ CD8 dull+ T リンパ球の検討 .....	63
国立療養所宮城病院臨床研究部/神経内科 <sup>1)</sup> , 東北大学大学院神経内科学分野 <sup>2)</sup>	
久永 欣哉 <sup>1)</sup> , 浅黄 美沙 <sup>1)</sup> , 糸山 泰人 <sup>2)</sup> , 岩崎 祐三 <sup>1)</sup>	

6. 最近承認された神経疾患治療薬の審査プロセスと承認審査に必要な事項について .....	66
厚生労働省医薬品医療機器審査センター審査第3部 <sup>1)</sup> (国立精神・神経センター国府台病院神経内科併任)	
吉野 英 <sup>1)</sup>	

#### V. MG1

1. 全身型重症筋無力症拡大胸腺摘出術に対する術前ステロイド投与の有用性についての検討 .....	69
千葉大学医学部神経内科 <sup>1)</sup>	
服部 孝道 <sup>1)</sup> , 川口 直樹, 根本 有子, 宗像 紳, 吉山 容正, 新井 洋	

2. 胸腺摘出に抵抗する難治性重症筋無力症に対する免疫抑制療法 サイクロスポリン A 長期投与の可能性と安全性に関する報告 .....	71
大阪大学大学院医学系研究科機能制御外科学(第一外科) <sup>1)</sup> , 名古屋市立大学第二外科 <sup>2)</sup> 奥村明之進 <sup>1)</sup> , 三好新一郎 <sup>1)</sup> , 松田 暉 <sup>1)</sup> , 藤井 義敬 <sup>2)</sup>	
3. 新規免疫抑制剤 FTY720 による EAMG モデルの治療的研究 .....	74
金沢大学保健管理センター <sup>1)</sup> , 金沢大学医学部神経内科 <sup>2)</sup> 吉川 弘明 <sup>1)</sup> , 岩佐 和夫 <sup>2)</sup> , 安川 善博 <sup>2)</sup> , 山田 正仁 <sup>2)</sup>	
4. 胸腺内アセチルコリン受容体(AChR)の重症筋無力症惹起性 .....	77
国立療養所川棚病院 <sup>1)</sup> , 長崎大学第一内科 <sup>2)</sup> , 岡山大学第二病理 <sup>3)</sup> 松尾 秀徳 <sup>1)</sup> , 中根 俊成 <sup>1)</sup> , 吉永 恵 <sup>1)</sup> , 澁谷 統寿 <sup>1)</sup> , 本村 政勝 <sup>2)</sup> , 岡 剛史 <sup>3)</sup>	

## VI. MG2, LEMS

1. 重症筋無力症における胸腺の意義：ケモカインの重要性 .....	81
東北大学神経内科 <sup>1)</sup> , 国立仙台病院心臓血管外科 <sup>2)</sup> , 近畿大学細菌学 <sup>3)</sup> , 東京大学社会予防医学 <sup>4)</sup> 小野寺 宏 <sup>1)</sup> , 鈴木 靖士 <sup>1)</sup> , 大内 将弘 <sup>2)</sup> , 義江 修 <sup>3)</sup> , 松島 綱治 <sup>4)</sup> , 田郷 英昭 <sup>1)</sup> , 永田 哲也 <sup>1)</sup> , 藤原 一男 <sup>1)</sup> , 糸山 泰人 <sup>1)</sup>	
2. ヒト胸腺細胞における Survivin の発現 .....	83
名古屋市立大学第二外科 藤井 義敬, 小林 昌玄, 雪上 晴弘	
3. 眼瞼下垂のみを呈した抗 P/Q 型 VGCC 抗体陽性例の検討 —ocular LEMS の可能性について— .....	86
国立療養所川棚病院神経内科 <sup>1)</sup> , 長崎大学第一内科 <sup>2)</sup> , 東京医科歯科大学神経内科 <sup>3)</sup> 福留 隆泰 <sup>1)</sup> , 松尾 秀徳 <sup>1)</sup> , 後藤 公文 <sup>1)</sup> , 本村 政勝 <sup>2)</sup> , 田尾 修 <sup>3)</sup> , 水澤 英洋 <sup>3)</sup> , 澁谷 統寿 <sup>1)</sup>	
4. $\omega$ -Agatoxin IVA を用いた抗 VGCC 抗体検出の試み .....	87
金沢大学医学部神経内科 <sup>1)</sup> , 金沢西病院脳神経センター <sup>2)</sup> , 金沢大学保健管理センター <sup>3)</sup> 丸田 高広 <sup>1)</sup> , 駒井 清暢 <sup>1)</sup> , 山田 正仁 <sup>1)</sup> , 高守 正治 <sup>2)</sup> , 吉川 弘明 <sup>3)</sup>	

## VII. 傍腫瘍症候群

1. 傍腫瘍性小脳変性症に関連する神経抗原 pcd17 の in vivo における機能の検討 .....	89
金沢医科大学神経内科 <sup>1)</sup> 酒井宏一郎 <sup>1)</sup> , 白川 知泰, 廣瀬源二郎	
2. 抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性神経症候群での細胞傷害性 T 細胞 .....	92
新潟大学脳研究所神経内科 <sup>1)</sup> , 国療西新潟中央病院神経内科 <sup>2)</sup> , 防衛医大第三内科 <sup>3)</sup> , 県立奈良病院神経内科 <sup>4)</sup> , 国療西新潟中央病院呼吸器科 <sup>5)</sup> 田中 恵子 <sup>1)</sup> , 田中 正美 <sup>2)</sup> , 望月 仁志 <sup>3)</sup> , 鎌倉 恵子 <sup>3)</sup> , 杉江 美穂 <sup>4)</sup> , 丸山 佳重 <sup>5)</sup>	

3. 抗 VGKC (Voltage-gated K<sup>+</sup> channel) 抗体と臨床症状, 筋電図所見の対比 ..... 95

鹿児島大学医学部第三内科<sup>1)</sup>, 鹿児島大学医学部第二生理<sup>2)</sup>

富満 久教<sup>1)</sup>, 有村 公良<sup>1)</sup>, 園田 至人<sup>1)</sup>, 大塚 麗華<sup>1)</sup>,  
長堂 竜維<sup>1)</sup>, 納 光弘<sup>1)</sup>, 亀山 正樹<sup>2)</sup>

4. Isaacs症候群と抗電位依存性カリウムチャンネル自己抗体 ..... 97

長崎大学大学院感染分子病態学, 長崎大学医学部第一内科\*, 長崎大学医療技術短期大学部\*\*,  
春回会長崎北病院\*\*\*, 鹿児島大学医学部第三内科\*\*\*\*

中村 龍文, 本村 政勝\*, 福田 卓\*, 江口 勝美\*,  
吉村 俊朗\*\*, 中尾 洋子\*\*\*, 辻畑 光宏\*\*\*, 有村 仁志\*\*\*\*,  
園田 至人\*\*\*\*, 有村 公良\*\*\*\*

## VIII. GBS1

1. Guillain-Barré 症候群の全国調査—第3次調査結果を含めた最終報告— ..... 99

北里大学東病院神経内科<sup>1)</sup>, 鹿児島大学医学部第三内科<sup>2)</sup>

荻野美恵子<sup>1)</sup>, 斎藤 豊和<sup>1)</sup>, 有村 公良<sup>2)</sup>, 納 光弘<sup>2)</sup>

2. Guillain-Barré 症候群の血漿交換療法の比較検討 ..... 102

北里大学東病院神経内科

岡宮 聡, 荻野美恵子, 荻野 裕, 入江 幸子,  
金澤 直美, 坂井 文彦, 斎藤 豊和

3. ギラン・バレー症候群患者血中の抗ガラクトセレブロシド抗体と  
マイコプラズマ肺炎 ..... 105

東京大学医学部神経内科

楠 進, 椎名 盟子, 金澤 一郎

4. 軸索型 Guillain-Barré 症候群における神経伝導ブロックの病態機序:  
Multiple excitability measures による検討 ..... 107

千葉大学医学部神経内科

服部 孝道, 桑原 聡, Sung Jia-Ying, 溝渕 敬子,  
小河原一恵, 森 雅裕

## IX. GBS2

1. 軸索型ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立: 第2報 ..... 111

獨協医科大学神経内科<sup>1)</sup>, 獨協医科大学解剖学(組織)<sup>2)</sup>, 新潟大学脳研究所病理学分野<sup>3)</sup>,  
弘前大学医学部脳疾患研究施設神経統御部門<sup>4)</sup>

薄 敬一郎<sup>1)</sup>, 結城 伸泰<sup>1)</sup>, 古賀 道明<sup>1)</sup>, 小鷹 昌明<sup>1)</sup>,  
平田 幸一<sup>1)</sup>, 上田 秀一<sup>2)</sup>, 山田 光則<sup>3)</sup>, 馬場 正之<sup>4)</sup>

2. ONO-2506 による EAN 抑制作用の検討 ..... 113

埼玉医科大学神経内科<sup>1)</sup>

野村 恭一<sup>1)</sup>, 木澤 英樹, 柴木 謙次, 滝澤 功一,  
高砂子由佳子, 三井 隆男, 大貫 学, 富岳 亮, 大野 良三

3. 免疫性神経疾患における BNB 破壊の細胞内メカニズム .....	116
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学	
水澤 英洋, 神田 隆, 大和田 潔, 入岡 隆, 岩崎 孝之, 山脇 正永	
4. ヒト末梢神経組織におけるガングリオシド GalNAc-GDIa の分布の 免疫組織化学的検討 .....	119
防衛医科大学第三内科 <sup>1)</sup> , 東京大学医学部神経内科 <sup>2)</sup>	
海田 賢一 <sup>1)</sup> , 楠 進 <sup>2)</sup> , 鎌倉 恵子 <sup>1)</sup> , 元吉 和夫 <sup>1)</sup> , 金澤 一郎 <sup>2)</sup>	
<b>X. CIDP</b>	
1. 免疫性神経疾患及び ALS における髄液中 nitrotyrosine の検討 .....	121
国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
吉野 英	
2. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン大量療法における ケモカインの動態 .....	123
広島大学医学部第三内科 <sup>1)</sup> , 県立広島病院神経内科 <sup>2)</sup> , 鹿児島大学医学部第三内科 <sup>3)</sup>	
郡山 達男 <sup>1)</sup> , 越智 一秀 <sup>1)</sup> , 檜垣 雅裕 <sup>1)</sup> , 池田 順子 <sup>2)</sup> , 原田 暁 <sup>2)</sup> , 有村 公良 <sup>3)</sup> , 中村 重信 <sup>1)</sup>	
3. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン大量療法に伴う 炎症性サイトカインの変動 .....	126
広島大学医学部第三内科 <sup>1)</sup> , 県立広島病院神経内科 <sup>2)</sup> , 鹿児島大学医学部第三内科 <sup>3)</sup>	
郡山 達男 <sup>1)</sup> , 檜垣 雅裕 <sup>1)</sup> , 越智 一秀 <sup>1)</sup> , 池田 順子 <sup>2)</sup> , 原田 暁 <sup>2)</sup> , 有村 公良 <sup>3)</sup> , 中村 重信 <sup>1)</sup>	
4. 脱髄性ニューロパチーにおける高頻度反復刺激試験 —脱髄に伴う疲労現象— .....	129
京都大学医学部神経内科 <sup>1)</sup> , 徳島大学附属病院難聴診療部 <sup>2)</sup>	
田中 久貴 <sup>1)</sup> , 阿部 剛典 <sup>1)</sup> , 幸原 伸夫 <sup>1)</sup> , 柴崎 浩 <sup>1)</sup> , 梶 龍兒 <sup>2)</sup>	
5. 局所性脱髄による神経興奮性の変化 —閾値追跡法による実験的検討— .....	131
京都大学医学部神経内科 <sup>1)</sup> , 徳島大学附属病院難聴診療部 <sup>2)</sup>	
浅沼光太郎 <sup>1)</sup> , 楊 青 <sup>1)</sup> , 幸原 伸夫 <sup>1)</sup> , 柴崎 浩 <sup>1)</sup> , 梶 龍兒 <sup>2)</sup>	
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	133
健康危険情報の取扱いについて .....	150
班構成員名簿 .....	152

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)

総括研究報告書

免疫性神経疾患に関する調査研究

主任研究者 納 光 弘  
鹿児島大学医学部第三内科 教授

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

本研究班は、新たな構成で平成8年度に発足し、3年単位の2期目の初年度で発足後5年目にあたる。本年、平成12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班のプロジェクト研究でさらに明らかとなったこと、2)多発性硬化症の治療法がさらに前進したこと、

3) Guillain-Barré症候群の全国疫学調査が完成したこと、4)新しい疾患概念として提唱されたアトピー性脊髄炎がさらにその疾患の本態が明らかにされたこと、5)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、6)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、7) Isaacs症候群と抗K<sup>+</sup>チャンネル抗体の関連が明らかにされたこと、8) Crow-Fukase症候群の病態における VEGF の役割がさらに明らかにされたこと、9) 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、動物実験による裏付けが進んだことが挙げられるが、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)

多発性硬化症(MS)は若年成人を好んでおかす中枢神経系の脱髄疾患で我国では特定疾患(難病)に指定されている。昨年暮インターフェロンβ1bの使用が認可され、急性期のステロイドに加え、再発防止の手だてが得られるようになった。しかし、その原因は未だ不明で、再発を完全に抑制することはできず、引き続き病態解明と予防・治療法開発の



研究が必要とされている。

国立宇多野病院の斎田孝彦らインターフェロン $\beta$ -1b 調査研究グループは日本人多発性硬化症 (MS) 患者における初めての二群比較二重盲検、長期臨床試験による有効な治療薬開発の成功を報告した。同疾患研究のプレイクスルーであり、本研究班の大きな成果である。再発緩解型 205 症例を 2 群に割付け、IFN $\beta$ -1b の 160 万あるいは 800 万国際単位 (MIU) を 2 年間、隔日皮下投与した。その結果、主要評価項目とした年間再発率は、1.6MIU 群で 1.069、8.0MIU 群で 0.763 であり、8.0MIU 群で有意に低かった ( $p=0.047$ )。再発予防効果は、古典型 (通常型) MS のみならず、本邦に多いとされている視神経脊髄型 MS においても同様に認められた。再発抑制や MRI 病巣増加抑制効果また有害事象の発現などの結果は、その数量的な結果や程度などが北米での臨床治験における結果と細部まで非常に類似しており、日本人 MS 患者と欧米人 MS 患者で従来は様々な相違点が強調されているが、インターフェロン $\cdot$ ベータの効果発現に関与する遺伝的背景や病態が共通である可能性を示唆した。

東北大学糸山らは髄液オリゴクローナルバンド陰性は視神経脊髄型 MS に多いが、古典 (通常型) MS 8 例にも認められ、MRI 画像が瀰漫性白質病変や大型病巣を呈する点で古典型と異なるものが多く、異なった病態の関与が示唆されると報告した。そうした画像上の特徴がオリゴクローナルバンド陰性例がまれである欧米人 MS でも見られるか否か、他の日本の医療施設でも認められるかを確認する事が重要である。また欧米での報告と同様に MS 患者のオリゴクローナル IgG は患者ごとに異なる抗原エпитープを認識しているこ

とが示された。

北海道大学菊地らは MS 患者における heat shock protein 70 遺伝子及び beta 2 adrenergic receptor 遺伝子多型について検討し、臨床像や MRI 特徴への影響を見たが、MS 患者と健常者や異なった臨床像間で差を認めなかった。

国立精神神経センター山村らは古典型 MS の NK 細胞の機能をサイトカインの分泌を中心に検討し、緩解期 MS では NK 細胞の IL-5 分泌能が増加し、再発時には低下していることを見いだした。IL-5 分泌能の亢進している NK 2 細胞は T 細胞の IFN gamma 産生を抑制することから、緩解期の維持に NK 2 偏きした NK 細胞が、自己免疫性 T 細胞を抑制する調節細胞として働いている可能性が考えられた。このことは、MS の病態を考える上でも、今後の治療戦略を考える上でも重大な知見といえる。

名古屋大学の錫村らは肝炎における高容量インターフェロン治療 (主にアルファ型) において鬱の発症が知られていることから、アガゲサルに人インターフェロンアルファを投与し、髄液中の tyrosine、tryptophan、MHPG の有意な低下を認めた。こうした変化が一時的な機能調節障害を来すと考えられた。

錫村らはグリヤ細胞での TNF alpha や NO 産生を抑制し抑制性サイトカイン IL-10 を誘導するフォスフォジエステラーゼ阻害剤が EAE の発症を抑制する事から、異なった 3 種類のフォスフォジエステラーゼ阻害剤の混合療法の可能性を探っているが、そうした臨床治験のあり方につき討議した。非常に複雑なデザインとなることから実施の困難性が指摘された。

MS の病態解明に関しては、これまで末梢

血のリンパ球表面マーカーの研究が多数見られ、多くの知見が得られている。宇多野病院の齋田、松井らは健常人の末梢血リンパ球の表面マーカーと細胞内サイトカインの関係を詳細に検討し、表面マーカーの意義を明らかにした。今後MSでの検討が期待される。

名古屋大学の祖父江、朝倉らはこれまでにTheilerウイルスによる脱髄性脳炎を抑制し、髄鞘再生を促進する自然抗体が存在することをマウスの系で見出し報告していた。本年度は、ヒト高IgM血症をきたす52例のWaldenström macroglobulinemia患者血清、及び50例の原発性骨髄腫患者血清よりそれぞれIgM、IgGを分離し、同様の抗体が存在しないかスクリーニングした。その結果、ヒトIgM 2例に髄鞘再生を促進する抗体を証明した。今日静注用グロブリンとして大量の抗体を注入する治療が行われているが、このような方法で有効成分が分離できれば、より少量で有効性の高い治療法が得られると期待される。

信州大の高らは昨年、ガングリオシドがMBPを抗原とするEAEやTheilerウイルス性脱髄性脳炎を抑制する事を報告した。本年度はMOGを抗原とするEAEを抑制することを明らかにした。その機序として抗体産生は抑制せず、細胞性免疫抑制機序が主であることを見出した。ガングリオシドは糖尿病性ニューロパチーに用いられた経緯があり、副作用は少ない。今後の臨床応用が期待される。

神経研究所の田平、原らはT細胞のアポトーシスを誘導するアストロサイト由来の新規因子を見出した。MSであれ、EAEであれ、脳髄性脳炎が起こると自然寛解することはよく知られている。その機序としては色々考えられているが一つは浸潤するT細胞のアポト

ーシスが知られている。そこで、マウスアストロサイト細胞株をインターフェロン $\gamma$ で刺激したものと、しないものとの間でサブトラクションを行い、T細胞にアポトーシスを誘導する因子を検索した。その結果、SPARC/osteonectinと高いホモロジーを示すものと新規物質G-7を見出した。これらのDNAをCHO細胞にトランスフェクトするとPLP反応性T細胞にアポトーシスを誘導した。しかし、OVA反応性T細胞に対しては弱く、ConA刺激脾細胞(CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、B)にはアポトーシスを誘導しなかった。今後これらの物質を利用した治療法の開発が期待される。

九州大学の吉良はMSに類似した病態を示す異なる機序の疾患、アトピー性脊髄炎を発見し報告していた。今回その全国調査を行い、この病態は九州のみでなく、全国的に散発していることが分った。また高IgE血症を示し同様の病態を示す患者の中に、ブタ回虫移行症によるものがあることを見出した。これはブタに寄生する回虫に汚染されたウシレバー刺を好んで食べる人に見られ、注意を喚起している。

更に吉良らは平山病の一部にアレルギー機序が関与したものがあることを見出した。平山病は若年性一例上肢筋萎縮症で、頸椎における外傷が主たる要因と考えられてきた。しかし、中には高IgE血症を伴うものがあり、アレルギー機序に基づくものがあることをつきとめた。一例ではあるが治療による改善がみられた。これまで治療のないとされた平山病の一部に治療可能な免疫機序によるものがあることを発見したことは高く評価され、このことは広く知らしめるべきであろう。

HAM

HAM の研究は今年も発症病態の解明・発症要因に関して着実な研究が展開され、重要な知見が新たに加わった。

HAM は HTLV-I 感染者のごく一部にのみ発症するが、HTLV-I キャリアーの実態についてはまだ不明のことが多い。1999年4月より鹿児島では日赤献血の際、希望者に HTLV-I 陽性の告知を開始しており、告知された感染者に対する医療相談の体制が整えられた。古川ら（納班長）は、鹿児島大学第3内科に医療相談に訪れた HTLV-I 陽性献血者の連続100例及びその家族を対象に HTLV-I 関連疾患について調査した。さらに、了解を得て採取された PBMC を用いて、HTLV-I プロウイルス量、HTLV-I tax の subgroup、HLA-A02 の有無について検索した。その結果、ATL の家族歴が6例にみられ、そのプロウイルス量は多い傾向があること、ブドウ膜炎の既往が4例にみられ、既報よりも頻度が多い、あるいは短期間で軽快する軽症例が多いと推察されること、夫婦間感染はこれまで報告されているほどには高くないこと、下肢深部反射の亢進を20%に認め、HAM 発症の前段階の病態が存在する可能性があることが明らかとなった。HTLV-I tax の subgroup A は5%で、HAM 集団での頻度より明らかに低く、また、HLA-A02 の保有率は有意に HAM 集団より高く、この2因子は HAM の発症に関与していることが再度証明された。今後例数の増加によって、HTLV-I 関連疾患研究におけるコントロール集団としてその重要性が増していくとともに、プロスペクティブに追跡することにより、HTLV-I 感染の全体像が明らかになることが期待される。

本研究班では HAM の病態解明がすすめられているが、本年度はアポトーシスの関与について、2つの方向から研究がすすめられた。

梅原ら（納班長）は HAM 脊髄病巣にみられるアポトーシスの機序を明らかにするために Fas、Fas-ligand (Fas-L) の発現を免疫組織化学的に検索した。Fas は活動性の炎症巣で、浸潤単核球膜表面に発現しており、Fas-L は活動性炎症巣で浸潤単核球のみならずアストロサイト様グリア細胞、血管内皮細胞にも発現していた。また、アポトーシスを示す細胞の過半数が Fas 陽性で、しばしば Fas-L 陽性細胞に隣接しているのが観察されている。これまでに HAM 脊髄液中の可溶性 Fas、Fas-L の増加や末梢血リンパ球における mRNA の発現亢進が報告されているが、今回の解析により、これらの分子が HAM 病巣にみられる浸潤 T 細胞のアポトーシスに直接関与していることが示された。また、グリア細胞や血管内皮細胞自身が Fas-L を発現することは、これらの細胞が中枢神経内での炎症の制御に関与することを示しており、HAM 以外の中枢神経炎症性疾患においても重要な働きをしていることが示唆される。

一方、中村班員らが末梢血 CD4 陽性 T 細胞をもちいてエトポシド誘発アポトーシスに対する抵抗性と抗アポトーシス分子 Bcl-xL、Bcl-2、XIAP の発現を検討、HAM 患者では抵抗性が亢進しており、また、抗アポトーシス蛋白である Bcl-xL の発現が亢進していることを見いだした。CD4 陽性 T 細胞は HTLV-I 感染細胞を含む分画であり、感染細胞の特徴を反映したものであることが推定される。以前に、梅原らは脊髄病巣においてアポトーシスに陥っている細胞とともに多数の Bcl-2 陽性細胞を見いだしており、今回のアポトーシスについての二つの研究から、脊髄病巣において、HTLV-I 感染 T 細胞に対するアポトーシス誘導の圧力とそれに対する感染細胞の抵抗が、HAM

の特徴である非常に長い炎症の持続を説明しているものと思われる。

久保田ら（出雲班員）は脊髄に侵入した感染T細胞の排除（恐らくアポトーシスの誘導）に主役を演じていると目される HTLV-I 特異的 CTL の末梢血中の動態について経時的に検討した。その結果、末梢血プロウイルス量の変動は抗原特異的 CTL 頻度とよく相関し、CTL 頻度が高い時にエピトープ認識は緩くなっており、ウイルスの増大に伴い CTL の認識は多様化し、より有効に感染細胞を排除していると思われた。また、エピトープの変異は HLA 結合部より TCR 結合部に集中していたが、特定の変異エピトープの集積はみられなかった。HAM では CTL によるウイルス排除の機構が常に働いているにもかかわらず、感染が持続しており、エピトープの変異がないにも関わらず CTL に認識されない感染細胞が存在する可能性がある。感染細胞を供給するリザーバーの存在が示唆され、今後の研究の対象として重要である。

斉藤ら（宇宿班員）は HTLV-I 感染者末梢血リンパ球の短時間培養により Tax 発現を誘導し、フローサイトメトリーにて解析する系を確立し、Tax 発現誘導にともなう感染細胞、非感染細胞における活性化マーカー、サイトカインの動態について解析した。Tax の発現に伴って、CD25 などの活性化マーカーが感染細胞のみならず、非感染細胞にも誘導され、HTLV-I 感染細胞は Th1 type のサイトカインを誘導した。HAM 患者において報告されている種々の特徴的な免疫動態が感染細胞における Tax の発現に伴って起こっていることが個々の細胞分画レベルで証明された。この系を用いることにより、HTLV-I 感染細胞とそれに対する免疫応答を生体内に近い状態で、各

細胞分画レベルで解析することが可能となり、今後、より詳細な病態解明につながる事が期待される。

今年度の HAM 研究の総括として、これまでに見いだされた HAM の特異な免疫動態の一部が、ウイルス及び感染細胞とそれに対する免疫応答の解析という、感染免疫のオーソドックスな視点での研究により、より理解しやすくなったと思われる。さらにこの視点での研究の進展が望まれるとともに、病態に則した治療の試みなど、臨床の現場に直結した研究の展開も必要である。

#### 重症筋無力症（MG）

全身型重症筋無力症に対する胸腺摘出術の有用性は示されているが、術後の重症筋無力症の症状悪化をきたし、クリーゼに陥ることも稀でない。そのため服部らは術前に、①プレドニゾロンを少量から開始し、徐々に増量し、隔日100mgまで増量した後に胸腺摘出術を行う漸増法、②二重ろ過による血漿交換を1回施行した翌日から80-100mgのプレドニゾロンを隔日に開始し、その後1日おきに3回トリプトファンカラムにより免疫吸着を施行した後に胸腺摘出術を施行するステロイド血漿交換併用療法、③術前治療を行わずに胸腺摘出術を行う直接法の3群間での優劣を検討した。

その結果、直接法では術前球症状の有無にかかわらず、術後増悪をきたしやすいため、術前ステロイド投与が望ましく、ステロイド漸増法よりステロイド血漿交換併用療法が優れた方法と思われた。その理由はステロイド血漿交換併用療法ではステロイド導入から手術までの期間が短く、ステロイド長期使用の副作用が少ないだけでなく、ステロイド導入

時の初期増悪も少ないことであった。

重症筋無力症では拡大胸腺摘出術後も症状の改善がみられず、プレドニゾロンの大量経口投与、ステロイドパルス療法、血漿交換などを必要とする、いわゆる難治性重症筋無力症が約10%認められる。しかし、長期ステロイド療法では種々の副作用が起こりやすく、ステロイドパルス療法では治療直後の一過性増悪のため呼吸管理が必要なこともあり、血漿交換の効果は一過性であるため、これらに代わる治療法の開発が望まれていた。藤井らは拡大胸腺摘出術後の難治性重症筋無力症13例に対し、サイクロスポリンAの長期投与の可能性と安全性について検討した。その結果、13例中7例においてサイクロスポリンAの2年以上の長期投与が可能であった。これらの7例では重篤な副作用の出現はなく、ステロイドの減量、入院の回避なども得られた。ただし、他の6例では気分不良、手指振戦、胃炎、効果なし、などの理由で継続ができなかったことを考えると、サイクロスポリンAが使用できる症例はかなり限定されるように思われ、今後さらなる検討が望まれる。

吉川らは新しい免疫抑制剤であるFTY720(2-amino-2(2(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride)が実験的重症筋無力症モデルの治療に有効かどうかを検討した。FTY720は、*Isalia sinclairii*の培養液中に見出された化合物 myriocin の誘導体で、移植臓器に対する拒絶反応を抑制する働きが認められており、リンパ球の機能には影響を与えず、血液中のTおよびB細胞をリンパ節やパイエル器官に退避させる働きを有する。吉川らの検討の結果、FTY720は実験的重症筋無力症モデル作成前に一度だけ投与しても、実験的重症筋無力症モデル急性期を過

ぎてから連日投与しても、治療効果があることがわかった。FTY720は従来の免疫抑制剤とは全く違った作用機序を有するので、今後、ステロイドやFK506などの免疫抑制剤との比較、併用効果、投与量の検討を行えば、より副作用の少ない治療法開発に向けて有望な薬剤になると考えられた。

ヒトやラットなどの胸腺内にはアセチルコリン受容体(AchR)またはAchR類似の蛋白質が存在し、それらが抗原となって感作されたT細胞やB細胞が重症筋無力症の病因に重要とされており、特にmyoid cellに表出されているAchRが抗原として重要と推測されている。松尾らはmyoid cellが重症筋無力症を惹起する抗原としての役割を有するかについて、ラットを用いて検討した。その結果、AchR特異的T細胞と胸腺細胞による抗体産生の検討では、in vivo、in vitroのいずれの系でも抗体の産生は確認できなかった。また、myoid cell lineを用いた検討でも、AchR抗体の上昇やT細胞の活性化は起こらなかった。以上の結果からmyoid cellが胸腺内で増殖しても重症筋無力症を惹起する抗原とはならない可能性が示唆、重症筋無力症の病因がmyoid cell以外にあることを示した価値ある研究と評価できる。

重症筋無力症(MG)は一部の症例を除き、最近の胸腺摘出術を中心とした有効な治療法の開発により、治療可能な神経疾患のひとつに数えられるようになった。しかしながら、依然としてMGの病因、特に何故そしてどのようにして血清中の抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体が作られて症状を起こすのか、また胸腺摘出術がどのような影響を与えて治療効果を発揮するのか、という点については不明のままである。AChRの抗体の産生に

はMG胸腺におけるネガティブセレクションの異常によって異常な胸腺細胞が残存し、それらの細胞が AChR 抗体を作るのではないかという考えがある。

名古屋市立大学第二外科の藤井班員らは抗アポトーシス作用を示す IAP (inhibitor of apoptosis) ファミリー遺伝子の survivin が実際のヒトの胸腺でアポトーシスに関与しているかどうかを検討した。新生児から 20 歳までの胸腺において survivin の発現を RT-PCR 法とフローサイトメトリーにて胸腺細胞中に認め、また培養ヒト胸腺細胞にアポトーシスを誘導した結果、この survivin は時間の経過と共にその発現が弱くなり、またその逆に活性化 caspase3 の発現が増加する変化を観察した。このことより、彼らは survivin がヒト胸腺細胞に認められ、ネガティブセレクションに関与している可能性を示した。今後、研究目的である MG の胸腺における survivin の変化を観察していく計画である。

東北大学の糸山班員らは重症筋無力症の病態と発症におけるケモカインの役割に注目した研究を行っている。ケモカインは免疫機能制御に不可欠な液性因子であり、T リンパ球における Th1/Th2 バランスの調節のカギを握っており、MG を始めとした免疫疾患の病態に重要な役割を果たしていると考えられる。今回の研究ではリンパ球上のケモカインレセプターを解析することにより、MG の末梢血、特に胸腺摘出前後における血中リンパ球のケモカインレセプターの変化を詳細に追う研究を行った。その結果、MG では正常対照群と比べて末梢血中のリンパ球は Th1 機能を有すると考えられる CXCR3 陽性 CD4 陽性細胞の発現率が著明に減少しており、その一方で Th2 に相当すると考えられる CCR3 陽性 CD4 陽性細

胞が著明に増加した状態にあることを明らかにした。すなわち、MG は血中において Th1/Th2 バランスが低下した状態にあることを示している。この変化が胸腺摘出術にどのように変化するかは興味ある点である。胸腺摘出術後の MG 患者末梢血のリンパ球のサイトカインレセプターの検討においては、異常であった CXCR3 と CCR3 の発現が健常者と同じレベルになることが明らかになった。この結果は、重症筋無力症において胸腺摘出前の患者末梢血では相対的に Th1/Th2 バランスは Th2 優位であるが、胸腺摘出術後はこの変化がほぼ正常化することが明らかになった。この変化は MG の治療的反応性の判断や今後の新しい Th1/Th2 バランスに向けての治療法の開発に重要な発見と考えられる。

#### Lambert-Eaton 症候群 (LEMS)

国療川棚病院神経内科の松尾班員から、抗 P/Q 型 VGCC 抗体は陽性でありながら、眼瞼下垂を主訴とした重症筋無力症状を呈する LEMS 患者の報告がなされた。その発症メカニズムを知る目的にて患者の IgG をマウスに passive transfer する動物モデルにて MG 同様の神経伝達障害を示すことを明らかにした。2 例の眼瞼下垂を主訴とする ocular LEMS の症例の報告であったが、今後類似の症例の蓄積が望まれる。

金沢大学の吉川班員からの報告で、従来 LEMS においてはその患者の約 20% は VGCC 抗体の陰性例であり、それらの症例における病因抗体の同定が求められていた。通常の抗 P/Q 型 VGCC 抗は  $\omega$ -コントキシン (CTx) により測定されていたが、吉川班員らは特に P 型の VGCC に強い親和性のあるアガトキシン (ATx) を用いて抗 VGCC 抗体の検出を試みた

が、今回の検討では LEMS と対照血清においてもトキシン阻害型抗体検出は明らかでなかった。今後 VGCC 抗体ネガティブの LEMS の血清の特異抗体の検索を続けていく計画である。

#### 傍腫瘍性神経症候群

本年度も傍腫瘍性神経症候群に関する新しい知見が多数報告された。

酒井班員は、傍腫瘍性小脳変性症に関連する神経抗原 pcd17 の in vivo における機能について DNA 免疫という新しい手法を用いて検討した。その結果、pcd17cDNA を金粒子に結合させ遺伝子銃により皮内に打ち込んで免疫することにより pcd17 蛋白と反応する抗 Yo 抗体が誘導され、ペプチド pcd17178-186 による細胞障害活性を認めた。このことは、DNA 免疫によって、傍腫瘍性神経症候群に関連する腫瘍神経抗原に対する液性・細胞性両者の免疫を誘発することができることを示している。

田中班員は、これまでの抗 Yo 抗体陽性患者における研究をさらに発展させ、今年度は抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群での細胞障害性 T 細胞 (CTL) 活性を検討した。その結果、3 例で 5 種類の Hu 蛋白由来ペプチドに対する CTL 活性を証明したが、B7 supertype を有し抗 Hu 抗体陰性で神経症状もない肺小細胞癌患者 3 例では CTL 活性は認められなかった。このことは抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性神経症候群の発症機序における CTL の関与を支持するものと思われる。

#### 後天性ニューロミオトニア症候群 (Isaacs 症候群)

有村班員は後天性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群) における抗 VGKC (Voltage-gated K<sup>+</sup> channel) 抗体を臨床症状、筋電図所見と対比して検討した。その結果、正常対照高齢者の約

8.7% が RIA 法陽性であり、そのうち 2 例でパッチクランプ法にて K<sup>+</sup>電流を調べてみても何ら影響は与えていないことが判明した。このことは RIA で用いた  $\alpha$ -dendrotoxin に対する抗体の存在を示唆しており、健常人でそれが年齢依存性に頻度を増すことになる。臨床症状との対比では筋電図上のミオキミア・ニューロミオトニア放電とパッチクランプ法での陽性所見との相関が認められたが、RIA 法との間にはとくに有意な相関はみられなかった。ここではパッチクランプ法が病態生理を反映していることがあらためて示されるとともに、RIA についてのさらなる検討の必要性が明らかとなった。

中村班員も Isaacs 症候群における抗 VGKC 自己抗体について検討した。125I- $\alpha$ -dendrotoxin を用いた RIA 法で Isaacs 症候群、Lambert-Eaton 筋無力症症候群、重症筋無力症、Guillain-Barré 症候群の患者と健常人を検索したところ、カットオフ値を高く設定すると Isaacs 症候群の一部と Lambert-Eaton 筋無力症症候群のごく一部でのみ陽性でかなり特異的とはなるが、陽性率は約 26% と低くにとどまった。今後は新しいリガンドの開発などさらなる改良が必要であることが示された。

#### ギランバレー症候群

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の全国調査 (第 3 次調査結果を含めた) の最終報告が斉藤班員によりおこなわれた。男女比は 3:2 で男性に多く、発症は冬から春に多く、73% が前駆症状を有し、そのうち 56% が呼吸器症状、31% が消化器症状であった。先行感染については 49% に施行されたが、同定または推測可能はそのうち 19% (全体の 9%) にすぎなかった。本調査は平成 6 年から 10 年までの retrospective な study であり、その後、新

治療が導入され、本症候群がさらに注目されるようになっており、この前駆感染についての検索率はさらに増加する可能性がある。臨床経過については、55%は一週間以内に入院、入院期間は50%が2ヶ月以内、73%が3ヵ月以内に退院、運動麻痺のピークは一週間以内は43%、3週間を越えるのは6%であった。96%が治癒、改善しているが、日常生活上で問題となる後遺症(Hughesの重症度分類GradeⅡ以上)は21%にのぼり、独歩不能は6%で予後が必ずしも良好とはいえない点が明らかになった。軸索型が18%あり、予後との関連が推測された。GradeⅢ以上では83%に対症療法以外の血漿交換療法(PEx)、免疫グロブリン(IVIg)療法が施行され、PExが77%、IVIg療法27%に効果を認めているが、約40%の施設でステロイド療法の併用がおこなわれていた。脳神経症状、自律神経症状は重症度が増すにつれて高頻度となり、GradeⅢ以上での積極的な治療が推奨された。

GBSは欧米ではほとんどが単純血漿交換療法であり、EBMにのっとった有効な評価がおこなわれている。一方、本邦では二重膜濾過法(DFPP)とトリプトファンカラムによる免疫吸着療法(Tr-IA)の選択が圧倒的に多く使用されているが、統計学的処理での有効性の評価はおこなわれていない。本邦ではDFPPの本疾患の有効性についての報告が行なわれている。PEx施行のGBS45例を分析し、その有効性が斎藤班員により報告された。Tr-IA施行の20例とDFPP施行の11例に対してHughesの運動機能の重症度分類を用いた各指標につき検討し、Tr-IAは臨床症状の改善はDFPPと同等の有効性を示した。特に安全性も考慮するとTr-IAの使用が推奨されることを指摘した。

GBSでは急性期血中に抗糖脂質抗体の上昇がしばしばみられるが、症例毎に多様である。マイコプラズマ肺炎後発症のGBSで抗Gal-C抗体の上昇が報告されたが、抗体産生のメカニズムは不明であり、菌体による抗Gal-C抗体の吸収を検討した報告が楠班員によりなされた。その結果、7例の症例すべてにおいてマイコプラズマ抗原試薬により80%以上の吸収率で吸収された。すなわちこの抗原試薬により特異的に吸収されたことから、菌体にGal-C様の糖鎖構造が存在し、菌体に対する免疫反応の可能性の強いことを指摘した。Cytomegalo感染と抗GM2抗体、Campylobacter jejuni感染と抗GM1抗体と同様の機序での抗体産性であり、脱髄因子としてのGBSの病態に関与していることを推測した。

桑原、服部らは抗GM1抗体陽性のGBSにおける神経伝導ブロックの病態機序について、特にmultiple excitability measureによる検討をおこなった。抗体陽性3例(いずれもAMAN)と陰性2例(AIDP)を対象とし、Hugh Bostockが開発したプログラムをもちいて、正中神経手関節部刺激により短母指外転筋から複合筋活動電位を導出し、persistent Na<sup>+</sup> conductance、transient Na<sup>+</sup> conductance、fast and slow K<sup>+</sup> conductanceを推定した。その結果、3例のAMAN例では運動神経軸索ではNa<sup>+</sup>チャンネルの機能障害が生じている可能性があり、この変化は感覚神経の軸索には見られず、さらに2例のAIDP例の軸索興奮性の変化ともことなっていることを指摘した。AMANの予後は必ずしも良好でなく、この検査により、軸索の機能のみでなく、どのくらい早期に予後判定が可能かの指標となる可能性があり、今後は二次的な軸索変性を呈した症例など多数例での検討が待たれる。



ギラン・バレー症候群 (GBS) の病態は末梢神経構成成分に対する自己免疫であり、細胞性免疫および液性免疫の両者がさまざまな形で関わっている。その中で、抗グングリオシド抗体の上昇は GBS を含んだ自己免疫性ニューロパチーに特徴的なこととして、病態解明の大きな手がかりと考えられている。結城班員は昨年引き続き、ウシ脳グングリオシドあるいは GM1 をウサギに接種することによる軸索型 GBS の動物モデルについて報告した。ウシ脳グングリオシドの投与量をかえて検討したところ、一羽あたり 2.5mg を投与した 6 羽すべてに重度の麻痺を呈した。一方 GM1 の投与では 8 羽中 3 羽に重度の、2 羽にごく軽度の麻痺がみられた。電気生理学的には急性期には明らかな異常を認めず、長期経過観察したもので脱神経電位や複合筋活動電位の低下がみられた。免疫組織化学的には脊髄根と馬尾に限局して軸索への IgG の沈着がみられた。軸索型 GBS の動物モデルの作成は GBS の病態解明にきわめて有用である。ウシ脳グングリオシドには、ウサギ感覚障害性失調性ニューロパチーモデルの抗原である GD1b をはじめとして数多くのグングリオシドが含まれていることから、今後軸索型 GBS のモデルとして検討をすすめる上では、精製 GM1 の感作により発症したウサギがより有用と考えられる。また末梢神経以外の神経系における病理所見を詳細に検討していく必要がある。

大野班員は急性期脳梗塞の治療薬である、ONO-2506 を用いた実験的アレルギー性神経炎 (EAN) の抑制を報告した。ONO-2506 は astrocyte の異常活性化を抑制することが示唆されている薬物である。末梢神経ミリンを Lewis ラットに接種して作成した EAE に時期をかえて ONO-2506 を投与したところ、発症前投与・発

症直後の投与・対麻痺出現後投与のいずれにおいても EAN 抑制効果がみられた。また受動的 EAN においても抑制効果がみられた。ONO-2506 の EAN 抑制効果は一次免疫応答の時点には関与せず、EAN のエフェクター期において効果を示すと考えられた。病理組織学的には EAN 発症前における血管周囲への細胞浸潤を抑制し、血液神経関門レベルにおいて作用していることが示唆された。この薬剤は炎症性ニューロパチーや MS の新たな治療法となる可能性があり、今後のさらなる発展が期待される。

水澤班員はウシ末梢神経神経内膜内皮細胞 (PnMEC) の初代培養系を用いて抗 GM1 モノクローナル抗体の血液神経関門に対する作用を検討した。その結果抗 GM1 モノクローナル抗体は IL-1 $\beta$  や TNF  $\alpha$  と同様に PnMEC の NF  $\kappa$ B の活性化を示すことがわかり、これが血液神経関門の破壊に関連する可能性が考えられた。抗 GM1 抗体が細胞内シグナル系を動かす得ることが示されたわけであり、きわめて興味深い事実である。今後 NF  $\kappa$ B の活性化にいたる経路の詳細な解明が待たれる。また GBS をはじめとする免疫性ニューロパチーでは、GM1 以外のグングリオシドに対する抗体もしばしばみられ、PnMEC には GM1 以外のグングリオシドも存在するが、抗 GM1 抗体のみに BNB の透過性を亢進させる作用があるのはなぜかなども明らかになることがのぞまれる。

楠班員は以前に GalNAc-GD1a を GBS の標的抗原として見出し、抗 GalNAc-GD1a IgG 抗体は純粋運動型 GBS に関連することを報告していた。抗 GalNAc-GD1a IgG 抗体陽性 GBS の臨床特徴は他の 2 つのグループからも独立して報告があり、同様の結果が得られている。今回は GalNAc-GD1a 特異的ウサギ抗体を精製し、

それを用いてヒト末梢神経の免疫組織染色の結果を報告した。それによると GalNAc-GD1a は運動神経の軸索膜あるいは軸索に近い髄鞘の内側に分布している可能性が考えられた。抗 GalNAc-GD1a IgG 抗体はこのような部位に結合して運動麻痺の発症に関連する可能性が考えられる。しかし一方で抗 GalNAc-GD1a 抗体により一部の感覚神経線維の染色もみられた。これらの部位に存在する GalNAc-GD1a が抗体の標的となり得るのか否かなどについてはさらなる検討が必要である。また GalNAc-GD1a の局在の詳細については、免疫電顕などを行うことも必要と考えられるが、そのためには糖脂質抗原であることから今後適切な染色条件を検討していかなければならない。

GBS をはじめとする免疫性ニューロパチーの研究については、いずれも従来の成果をふまえたレベルの高い報告が行われた。引き続き世界をリードする研究成果が生まれてくることが期待される。

#### CIDP (慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー)

梶らは脱髄性ニューロパチーにおける高頻度反復刺激試験に関する研究を行い慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP)などの脱髄性末梢神経疾患に伴う疲労現象のメカニズムを解明した。また、Guillain-Barré 症候群(GBS)などの急性期にみられる神経興奮性の異常の機序を解明するため局所性脱髄による神経興奮性の変化を閾値追跡法を用いて実験的に検討した。これらの成果は、CIDP や GBS などの脱髄性疾患の患者の症状を理解しより良い治療法の開発に結び付くことが期待される。

吉野らは GBS、CIDP において、酸化ストレスによりできる 3-nitrotyrosine を測定し、これが増加していることを初めて示し、これらの病態に

酸化ストレスが関与していることを見出した。

郡山らは CIDP で有効性が認められている免疫グロブリン大量療法を行った場合、血清 monocyte chemotactic protein と macrophage colony-stimulating factor が一過性に上昇することを示し、本剤の作用機序に monocyte-macrophage 系が関与している可能性を指摘した。

また同時に、TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  が同様に一過性に上昇することも示し、Th1 系の賦活化が作用に関係している可能性を示した。

#### Crow-Fukase 症候群およびその他の免疫性神経疾患

鹿児島大学第3内科の有村らは、これまで Crow-Fukase 症候群の病態に vascular endothelial growth factor (VEGF) がその病因の本態として関与していることを報告したが、本年度はこの VEGF 産生性 glioblastoma multiforme をヌードマウスに移植し臨床病理学的に検索した。ヌードマウスは著明に血清 VEGF が高値となり、3ヶ月以内に死亡した。剖検時に著明な皮下の浮腫、肝腫大と肝 sinusoid の著明な拡張、脾腫大と血管腔の著明な拡大、腎糸球体腫大と、腎糸球体の毛細血管拡張、血管内皮やメザンギウムの増殖が認められた。これらは Crow-Fukase 症候群と一致する病変であった。しかし、末梢神経病変は認められなかった。このことは VEGF が Crow-Fukase 症候群の一部を説明するものの、末梢神経病変は別の要因によることを示唆している。

福井医科大学第2内科の藤井らは、2例の橋本脳症患者血清がウェスタンブロット法で反応する蛋白を PVDF 膜より切り出し、抽出後に N 末 10 個のアミノ酸配列を決定した。このアミノ酸配列をホ

モジ-サ-チしたところ、syntaxin binding protein 1 と sodium/potassium ATPase  $\beta$ -1 chain と一致した。患者血清はこれらのリコンビナント蛋白と反応したことから、これらが橋本脳症の抗神経抗体の認識抗原の一つであることが考えられた。

九大小児科の原らは、亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) 患者では麻疹ウイルス特異的末梢血単核球の産生する Th1/Th2 サイトカインは IFN- $\gamma$  が低下する一方、Th2 サイトカインは保たれていることより、これらの患者で Th1/Th2 サイトカイン関連遺伝子多型を解析した。その結果、IL-4 promoter-590T アリルの頻度が SSPE 患者では健常対照より有意に高いことが示された。このアリルは IL-4 promoter 活性を高め、Th2 反応優位性を誘導する。したがって、この宿主遺伝的要因が SSPE 発症に関与している可能性が考えられた。

新潟大神経内科の田中らは、HLA-A\*2402 結合モチーフと同一のモチーフを示す H-2Kd を有する BALB/C マウスに pyruvate kinase M1/M2 ペプチドでパルスした樹状細胞を接種することで実験的多発筋炎を誘導できることより HLA-A\*2402 を有する多発筋炎患者の末梢血単核球を上記ペプチドと共培養し、ELISPOT 法により IFN- $\gamma$  産生を検索した。その結果、多発筋炎患者の中には上記ペプチドに反応して IFN- $\gamma$  を産生するものが存在した。したがって、pyruvate kinase M1/M2 はヒト多発筋炎の標的抗原となり得る可能性が示唆された。

国療宮城病院臨床研究部の久永らは、パーキンソン病患者末梢血で増加する CD3+CD4+CD8 dull+ T リンパ球の表面マーカーをフローサイトメトリー法で検索した。

CD4+CD8 dull+ T リンパ球は、CD45RO 陽性、CD25 (IL-2R $\alpha$ ) 陰性、CD126 (IL-6R $\alpha$ ) 陰性で、CD38 陽性細胞が多かった。これがどのような免疫能を持つ細胞群か、今後さらなる検討が必要である。

厚生労働省医薬品医療機器審査センター審査第3部の吉野は、同審査センターの現状、特にオーファン医薬品審査、適応外使用と医学薬学上公知について紹介した。

# 日本人多発性硬化症患者に対するインターフェロンβ-1bの治療効果 —多施設共同、二群比較二重盲検、長期臨床試験—

齋田 孝彦<sup>1)</sup> 田代 邦雄<sup>2)</sup> 糸山 泰人<sup>3)</sup> 佐藤 猛<sup>4)</sup> 大橋 靖雄<sup>5)</sup>

インターフェロンβ-1b調査研究グループ

## 目 的

本邦における多発性硬化症 (MS) の有病率は欧米諸国の約二十分の一であり、また日本人MS患者は視神経と脊髄の症状を示す症例が多く、欧米で多いとされている脳症状を示す例は少ないという特徴を有する。これらは日本人と白人におけるMSの発症または反応に差があることを示すものであり、更に治療に対する反応にも差がある可能性を示唆するものである。今回、欧米ではMSの再発予防および症状の進行抑制を目的として既に広く使用されているインターフェロンβ-1b (IFNβ-1b) の日本人再発・寛解型 (RR) MS患者における再発予防効果および安全性を多施設共同二重盲検試験により検討した。

## 方 法

1. Poserらの診断基準により「診断確実 (臨床的)」と診断された患者で、過去1年間に1回以上、又は過去2年間に2回以上の再発が認められ、EDSSスコアが7.0以下のRR-MS患者205症例を対象とした。

2. EDSSによる総合障害度、頭部MRI病巣面積、過去1年間の再発回数を因子とするダイナミックバランス割付により、患者を低用量群と高用量群の2群に割付け、低用量群にはIFNβ-1bの160万国際単位 (1.6MIU) を、高用量群には800万国際単位 (8.0MIU) を2年間、隔日皮下投与した在宅自己皮下投与)。

3. IFNβ-1b投与開始後の年間再発率、初回再発までの期間、2回目再発までの期間、非再発症例率、再発の重症度、再発期間、およびEDSS、NRS、IS (Incapacity Status) スコアの変化について検討した。

また、6ヵ月毎にMRI検査を行い、T2強調画像上の病巣面積の変化について検討した。安全性については、有害事象、臨床検査、生理学的検査に及ぼす影響について検討した。

## 結 果

1. 患者背景：

有効性については、IFNβ-1bの投与を8回以上受けた1.6MIU群の93例、8.0MIU群の95例、計188例を対象として検討した。平均観察期間は、1.6MIU群で641日、8.0MIU群で596日であった。

両群の年齢、罹病期間、過去の再発回数、EDSSスコア、MRI病巣面積等の患者背景に差は認められなかった ( $p>0.05$ )。

臨床的推定病巣より、脊髄のみ、あるいは脊髄と視神経のみに病巣を有する症例は、1.6MIU群で18例 (19.4%)、8.0MIU群で22例 (23.2%) であった。

なお、安全性については、IFNβ-1bの投与を1回以上受けた各群96例、計192例を対象として検討した。

2. 再発：

主要評価項目として評価した年間再発率 (95%信頼区間) は、1.6MIU群で1.069 (0.909~1.248)、8.0MIU群で0.763 (0.628~0.919) であり、1.6MIU群と比較して8.0群で有意に低かった ( $p=0.047$ )。

初回再発までの期間 (中央値) は、1.6MIU群で360日、8.0MIU群で426日であり、8.0MIU群で約70日間の延長が認められたが有意差は認められなかった。

- 
- 1) 国立療養所宇多野病院
  - 2) 北海道大学医学部神経内科
  - 3) 東北大学医学部神経内科
  - 4) 国立精神・神経センター国府台病院
  - 5) 東京大学医学部健康科学・看護学科