

nerve barrier model. *Neurology* 52: A9, 1999 (suppl 2).

7) Kanda T et al.: Anti-GM1 antibody facilitates leakage in an in vitro blood-nerve barrier model. *Neurology* 55: 585-587, 2000.

8) Kanda T et al.: Glycosphingolipid antibodies and blood-nerve barrier in autoimmune demyelinating neuropathy. *Neurology* 54: 1459-1464, 2000.

ヒト末梢神経組織におけるガングリオシド GalNAc-GD1a の分布の免疫組織化学的検討

海田 賢一¹⁾ 楠 進²⁾ 鎌倉 恵子¹⁾ 元吉 和夫¹⁾

金澤 一郎²⁾

目 的

抗ガングリオシド抗体は Guillain-Barré 症候群 (GBS) の症例の約 60% にみられ、発症に関与していると考えられている。我々は、末梢神経の微量ガングリオシドである、N-acetylgalactosaminyl-GD1a (GalNAc-GD1a) が一部の GBS において標的抗原となることを見出した¹⁾。そして抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS の大規模な臨床解析の結果、IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体は、脳神経障害を伴わない純粋運動型 GBS の診断マーカーとなり、症候を規定する因子として臨床的意義をもつことを明らかにした²⁾。今回、抗 GalNAc-GD1a 抗体の病因的意義を調べる目的で、ヒト末梢神経系における GalNAc-GD1a の分布を免疫組織学的に検討した。これまでも GQ1b の外眼筋支配神経の Ranvier 絞輪部における局在、GD1b の後根神経節大型神経細胞、および神経線維の傍絞輪部における局在など、一部のガングリオシドの分布が報告されているが GalNAc-GD1a に関してはまだ確認されていなかった。

対 象 ・ 方 法

(1) 抗 GalNAc-GD1a 抗体の作成：抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性血清を得るため、牛脳より精製した GalNAc-GD1a を日本白ウサギに免疫した。第 0, 3 週に GalNAc-GD1a を 0.5 mg ずつ皮内接種し、第 6 週に静注した。抗 GalNAc-GD1a 抗体価の上昇した家兎血清を、

1) 防衛医科大学第三内科

2) 東京大学医学部神経内科

GalNAc-GD1a を結合させた Octylsepharose-4B gel に流し、抗 GalNAc-GD1a 抗体を吸着させた後、3 M NaSCN にて抗体を抽出回収した。回収抽出液の抗体価を GalNAc-GD1a, GM1, GD1a, GM2, GM1b に関して ELISA にて測定した。さらに同抽出液のウサギ IgG に関して定量を行なった。(2) 免疫組織化学：ヒト前根、後根、後根神経節、筋内神経 (上腕二頭筋) を剖検組織 (5 例) あるいは筋生検組織 (1 例) より得た。これらの組織から凍結切片を作成した。この凍結切片において一次抗体に方法 (1) で精製した抗 GalNAc-GD1a 抗体 (20 倍希釈)、抗 neurofilament マウスモノクローナル抗体 (40 倍)、抗 HNK-1 マウスモノクローナル抗体 (10 倍) を用いた。二次抗体にビオチン化抗ウサギ IgG 抗体、テキサスレッド標識抗マウス免疫グロブリン抗体を用い、さらに蛍光色素標識ストレプトアビジンを用いて二重染色を行なった。標識後の切片を蛍光顕微鏡にて観察、撮影した。対照として一次抗体にウサギ IgG, マウス IgG, IgM を用いた。また 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride にて発色を行なうアビジン-ビオチン複合法 (ABC 法) でも検討した。

結 果

(1) 抗 GalNAc-GD1a 抗体：GalNAc-GD1a 接種後の IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体価は最高 102400 倍であった。神経症状の発症はみられなかった。GalNAc-GD1a 感作ウサギの血清から精製した IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体の抗体価は ELISA にて 800 倍であった。その他の抗ガングリオシド抗体は IgG 抗 GM1 抗体の 10 倍を除き、すべて陰性であった。(2) 免疫組織化学的検討：前根において、一部の

神経線維の軸索周囲に抗 GalNAc-GD1a 抗体の結合を認めた。抗 neurofilament 抗体との二重染色では、軸索表面において染色の重複がみられた。縦断像では軸索表面に結合が認められ、特に傍絞輪部、絞輪部に強い結合がみられた。後根においては、小径線維に選択的に抗 GalNAc-GD1a 抗体による染色を認めた。抗 neurofilament 抗体との二重染色では、小径線維の軸索表面における染色の重複が目立っていた。後根神経節における検討では、後根神経節細胞周辺の一部の神経線維に結合を認め、抗 neurofilament 抗体との二重染色では、軸索表面に染色の重複を認めた。筋内神経においては、神経線維の軸索および軸索周囲に抗 GalNAc-GD1a 抗体による染色を認めた。抗 neurofilament 抗体との二重染色では軸索表面における染色の重複所見が優位であったが、軸索内部における染色の重複もみられた。抗 HNK-1 抗体との二重染色では、主に抗 HNK-1 抗体による染色の内側で染色の重複がみられた。ウサギ IgG, マウス IgG, およびマウス IgM を用いた検討では有意な染色はみられなかった。また chloroform/methanol = 1/1 溶液で処理した切片においては、上記の抗 GalNAc-GD1a 抗体による染色はみられなかった。

考 察

本研究の結果から、運動神経線維において GalNAc-GD1a は軸索膜、あるいは軸索に近い髄鞘の内側部分に分布している可能性が考えられた。また横断面で染色部位は散在しており、縦断面での検討からも絞輪、傍絞輪部に密に分布していると考えられた。IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS においては、電気生理学的に軸索障害型優位か、脱髄型を示すのか未だ議論がある。本結果からは抗 GalNAc-GD1a 抗体は脱髄、軸索障害のどちらにも関連しうると思われた。さらに局在を明らかにするには、電顕による解析、生化学的分析も必要と考えられる。IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS は感覚障害のない純粋運動型 GBS を呈するが、前根、筋内神経での染色所

見はこれに矛盾しないと考えられた。本検討では感覚線維にも GalNAc-GD1a の存在を認めたが、小径線維が中心であり、抗 GalNAc-GD1a 抗体による障害が存在しても電気生理学的に検出されにくい可能性がある。感覚線維での染色の意義は、後根神経節における神経節周囲の神経線維における染色とともに今後さらに検討する必要がある。HNK-1 エピトープはミエリン関連糖蛋白(MAG), P0 蛋白など髄鞘に主に存在することから、筋内神経において GalNAc-GD1a は軸索膜、あるいは軸索に近い髄鞘の内側部分に分布し、一部軸索内部にも分布していると考えられる。また筋内神経における GalNAc-GD1a の存在は、抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS において、近位の神経線維が障害されなくても神経終末に近い同部位の障害のみで筋力低下をきたす可能性を示唆している。

神経線維の軸索膜、あるいは軸索に近い髄鞘の内側部分における GalNAc-GD1a の分布から、GalNAc-GD1a が何らかの軸索およびミエリン蛋白と関連し、軸索-ミエリン間の相互作用に関わっている可能性もあると考えられ、さらに検討をすすめていく予定である。

ま と め

免疫組織化学的に、GalNAc-GD1a はヒト前根の傍絞輪部、後根小径線維、後根神経節細胞周囲の一部の神経線維、および筋内神経線維において、軸索膜あるいは軸索周囲の髄鞘に分布していることが示された。

文 献

- 1) Kusunoki S et al. N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 35: 570-576, 1994.
- 2) Kaida K. et al. Guillain-Barré syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Brain* 123: 116-124, 2000.

免疫性神経疾患及び ALS における髄液中 nitrotyrosine の検討

吉野 英

目 的

近年 ALS をはじめとする神経変性疾患において、酸化ストレスによる神経障害が大きな役割を果たしていることが知られてきた。NO と superoxide の反応物の peroxinitrite は、チロシン残基に結合し 3-nitrotyrosine (3-NT) を生成するが、ニューロフィラメントの L 鎖に結合しリン酸化を阻害し、ニューロフィラメントの assembly を障害することにより、神経変性をもたらす可能性が考えられている。3-NT は ALS 脊髄ホモジェネートでコントロールに比し高値であり、ALS 運動ニューロンに免疫反応性が認められるという報告がある。本研究では、3-NT の臨床的意義を探索的に評価するために、ALS および免疫性神経疾患における髄液中 3-NT を測定した。

対象及び方法

対象は ALS 21 例、GBS 15 例、CIDP 16 例、Fisher 症候群 12 例、その他の疾患 13 例である。方法は、Cyman 社キットによる Competitive EIA 法を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究において測定する 3-NT は疾患のプロセスで生じる生化学的マーカーと考えられ、個人の遺伝情報を含まず、本研究は倫理面の問題はないと判断した。

結 果

GBS では $3.5 \pm 9.3 \text{ ng/ml}$ であったが、上昇群 (N=5) と非上昇群 (N=10) を比較したところ、上昇群では発病後平均 6 ヶ月を経過した時点でも全例において筋力低下の後遺症を有しており通院中であることがわかった。非上昇群の 10 例のうち、2 例は後遺症を呈していたが、他の 8 例は治癒したものと既に外来通院していないものことがわかった。CIDP では感覚障害優位型は、運動障害優位型よりも有意に 3-NT 値が高かった。フィッシャー症候群での 3-NT 値はほとんどの例で低値であった。ALS では $1.6 \pm 4.2 \text{ ng/ml}$ であったが、上昇群 (N=10) と非上昇群 (N=11) に分かれたため、両者の臨床像を比較したところ、年齢、罹病期間、初発症状において大きな差はみられなかった。その他の疾患の中では少数例であるが、アルツハイマー病で 3-NT が高値であった。

国立精神・神経センター国府台病院 神経内科

考 察

以前の報告では HPLC 法により ALS 全例で正常コントロールに比し 3-NT が高値を示したと報告された。今回の研究では ALS で上昇しているのは約半数であったが、この差異の理由は、方法の違い、また対象患者の違いが考えられる。上昇群と非上昇群の間の、髄液採取時における ALS 症状の進み具合程度、また長期予後などを比較する必要があろう。

また今回の研究で ALS のみならず、GBS の一部や感覚神経障害優位の CIDP などの免疫性神経疾患や、アルツハイマー病でも 3-NT 高値を示す症例が存在したことがわかった。このことは免疫性神経疾患を含む多くの神経疾患で神経細胞障害過程において peroxinitrite による酸化ストレスが重要な役割を演じていることが示唆される。

今年度の本研究班の本邦における GBS 疫学調査研究結果から、GBS 患者の 26% に後遺症が認められていることが明らかになった。GBS の大部分の症例は予後良好と考えられているが、このように後遺症を呈する一群が存在することから、機能的予後を予測する診断法の開発が重要である。また既承認治療法の血漿交換療法や、大量ガンマグロブリン静注療法に加えて、後遺症を防ぐための新たな治療法の開発が望まれる。

このことは、これらの難治性神経疾患に対し、Anti-oxidant、Radical Scavenger 作用を有するあらたな薬剤が有用となる期待がなされる。今後さらに症例数を蓄積し、臨床的に詳細な比較検討を行い、長期予後における意義を解明する必要がある。

まとめ

ALS の約半数の症例、及び GBS の一群と感覚障害優位の免疫性神経疾患や、少数例であるがアルツハイマー病でも 3-NT 高値を示す症例が存在した。3-NT 高値を示した GBS 5 例はすべて後遺症を残存しており、3-NT が機能的予後を予測する新たな診断マーカーとなる可能性が示唆された。また多くの神経疾患で神経細胞障害過程において peroxinitrite による酸化ストレスが重要な役割を演じていることが示唆され、Anti-oxidant、Radical Scavenger 作用を有するあらたな薬剤の有用性について検討する価値があると考えられた。

A. 研究発表

文 献

- 1) Flint MB, et al. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 42:646-654, 1997.
- 2) Abe K, et al. Induction of nitrotyrosine-like immunoreactivity in the lower motor neuron of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*

199:152-154, 1995.

- 3) Tohgi H, et al. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 46:129-131, 1999.
- 4) 斎藤豊和ら. Guillain-Barré 症候群の全国調査—第三次調査結果を含めた最終報告. 平成 12 年度免疫性神経疾患に関する調査研究班.

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

郡山 達男¹⁾ 越智 一秀¹⁾ 檜垣 雅裕¹⁾ 池田 順子²⁾
原田 暁²⁾ 有村 公良³⁾ 中村 重信¹⁾

目 的

免疫グロブリン大量療法(IVIg)は、近年我が国において慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)に対して広く臨床応用がなされてきている。しかし、その作用機序については未だに確実なものは存在しない。

一方、monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)はchemokineのひとつであり、monocyte, memory T cellなどの病変部位への遊走を強力に促進する因子である。また、macrophage colony-stimulating factor(M-CSF)はmacrophageの代表的な活性化因子である。

我々は従来から、CIDP患者においてMCP-1とM-CSFの動態を解析し、CIDPの病変発現に対してmacrophageが重要な役割を果たしていることを報告している。

そこで我々は、CIDP患者に対するIVIgにおいて、cytokineとchemokineの動態を把握し、IVIgの作用機序を解明する目的で、患者血清中のMCP-1とM-CSFにつき、IVIg投与中を含めて経時的に検討したため報告する。

対 象

1999年12月から2001年1月までの間に入院し大量γグロブリン静注療法(IVIg)を行われたCIDPの患者12例、Multifocal motor neuropathy 3例とCrow-Fukase症候群2例(IVIgの回数は全27回)を対象とした。IVIgは0.4g/kg/dayを5日間投与した。

方 法

検体の採取はIVIg投与前(Pre)、1日目投与後から2日目投与前までの間(Day 1-2)、5日間投与直後(Day 5)、7日目(Day 7)、14日目以降(2W-3W)の5回にわたって施行し、採血後血清分離した後-80℃にて保存した。対照として年齢を一致させた14名の健常人血清を用いた。投与したγ-globulin製剤も投与時の濃度で測定した。MCP-1とM-CSFの測定はELISA法(R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)にておこなった。統計学的には経時的推移の検定のためrepeated ANOVAを用いた。

- 1) 広島大学医学部第三内科
2) 県立広島病院神経内科
3) 鹿児島大学医学部第三内科

有意差のあったもののみ post-Hoc test を用いて各群間の比較を行った。各測定値間の関連は分散分析を用いて検討した。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

患者の平均年齢は 55.7 ± 19.0 歳(mean \pm SD: 以下同様)で、性別は男性14名、女性3名と男性優位であった。

表1. 患者臨床像の詳細

	Age (year)	Sex	duration (month)	Rankin Scale	Hughes functional grade	Response	CRP (mg/dl)	Side effect or Complication
1	47.4	M	20	2	2	GR	(-)	(-)
2	66.4	M	2	2	2	GR	(-)	(-)
3	64.4	M	168	2	2	GR	(-)	(-)
4	50.2	F	84	2	2	GR	(-)	(+)
5	68.1	M	2	6	4	GR	(-)	Hyponatremia
6	68.1	M	3	6	4	GR	(-)	Hyponatremia
7	68.2	M	4	6	4	GR	(-)	Hyponatremia
8	44.8	M	65	2	2	GR	(+)	(-)
9	44.9	M	66	2	2	GR	(-)	(-)
10	45.0	M	67	2	2	GR	(-)	(-)
11	27.9	M	4	2	2	GR	(-)	(-)
12	57.4	M	1	n.d.	n.d.	GR	1.3	(-)
13	57.5	M	2	n.d.	n.d.	GR	(-)	(-)
14	55.5	M	86	4	3	FR	(-)	(-)
15	55.6	M	87	3	3	FR	(-)	(-)
16	55.6	M	88	3	3	FR	(-)	(-)
17	42.1	F	30	2	2	FR	(-)	headache
18	47.6	F	35	2	2	FR	2.9	headache
19	45.1	M	68	2	2	FR	(-)	(-)
20	45.1	M	69	2	2	FR	(-)	(-)
21	18.8	M	7	4	3	NR	(-)	High Fever (Day4)
22	69.4	M	19	3	2	NR	(-)	(-)
23	69.5	M	20	3	3	NR	(-)	(-)
24	65.8	M	12	2	2	NR	(-)	(-)
25	96.6	M	33	2	2	NR	(-)	(-)
26	42.2	M	10	2	1	NR	(-)	headache
27	81.7	M	2	6	5	NR	(-)	(-)

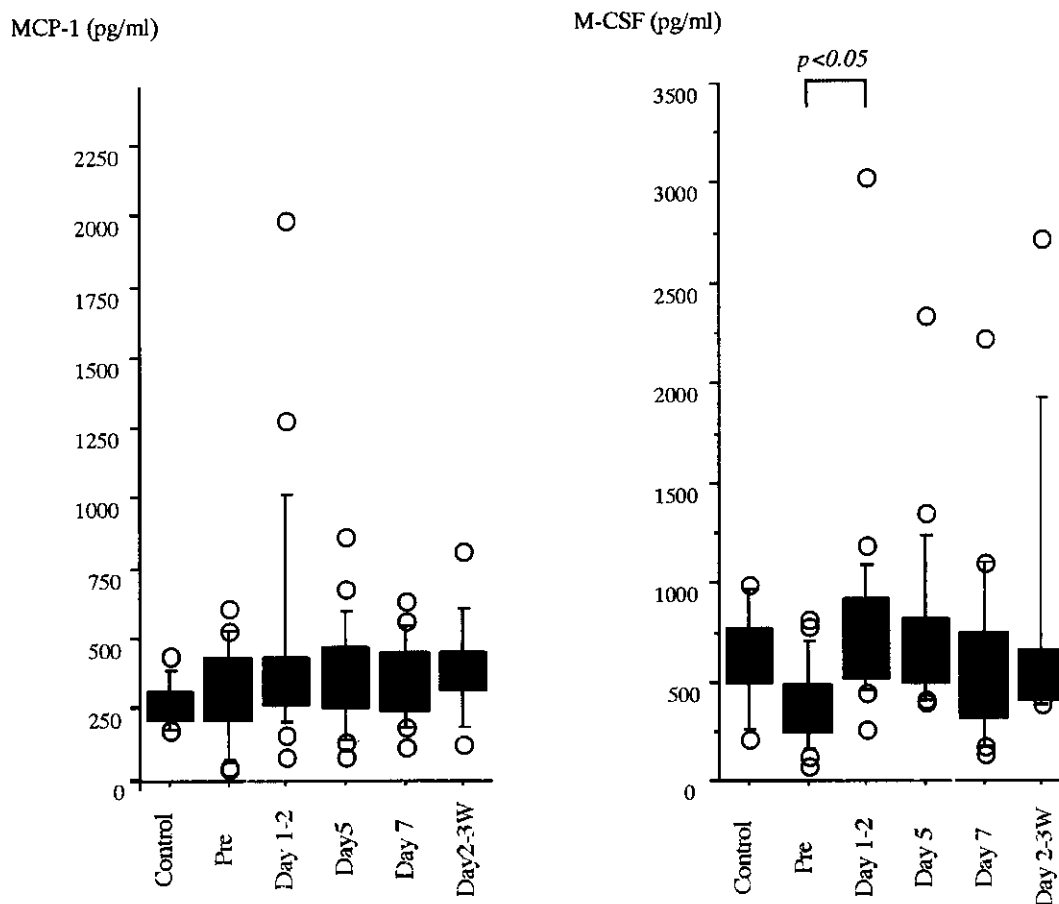


図 1. MCP-1 と M-CSF の経時的推移

罹病期間は 32.3 ± 43.6 ヶ月(1 ヶ月~168 ヶ月)と多彩であった。投与前の Rankin Scale は Grade2 から 6 までと多彩であった。多くは Grade2 の軽症例であった。開始時の CRP は検索できている範囲内では 2 例で高値で、それぞれ 2.9mg/dl と 1.3mg/dl であった。1 例は低ナトリウム血症を合併し、補正が必要となった。また、副作用として 1 例は高熱を生じ投与 4 日目に中止した。IVIg 27 回中 13 回(48.1%)は他覚的にも明らかな改善を認め、有効例(good responder, GR)と判断した。自覚症状などのみの軽度改善例(fair responder, FR)が 7 回(25.9%)、無効例(non responder, NR)が 7 回(25.9%)であった(表 1)。

各患者における M-CSF と MCP-1 の IVIg 投与における血清中の時間的推移は、図 1 に示す通りであった。治療前値の M-CSF が中央値で 414.4pg/ml 、MCP-1 が 311.7pg/ml であった。M-CSF については 1 日目投与後から 657.0pg/ml と有意に上昇($p < 0.05$)し 7 日目には低下傾向を示した。また、その後のフォローアップでは再度上昇傾向にあると思われた。

MCP-1 については有意差を認めなかったが、1 日目

投与直後に著明に上昇している症例が認められた。

投与した γ -globulin 製剤も投与時の濃度で 6 Vial 測定したが、いずれも測定限界以下であった。

臨床的反応性との関連も検討したが、M-CSF、MCP-1 とともに有意な関連を認めなかった。

MCP-1 と M-CSF の関連を、各検体を測定時間によって区別することなく全例にて検討(図 2)すると $F=31.7$ と非常に強い関連を認めた。

測定を行うことのできた 91 検体においては、TNF- α と IFN- γ との関連をも検討したがいずれも有意な関連を認めなかった。

考 察

今回の検討においては、投与前値に対して、投与中の M-CSF と MCP-1 の一過性の上昇が認められた。特に、症例によっては 1 日目の投与直後に著明に上昇した。同様に炎症性脱髄性末梢神経障害を呈する Guillain-Barré Syndrome(GBS)において、Sharief ら¹⁾

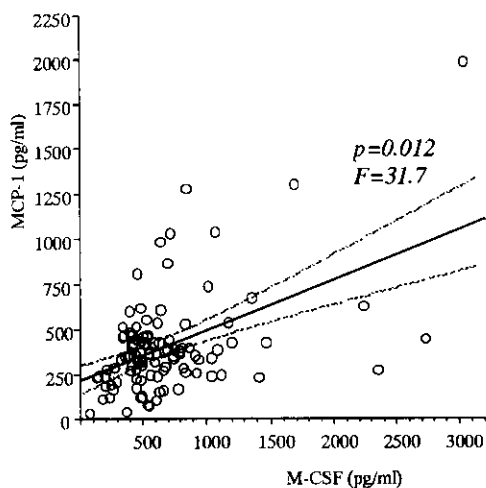


図 2. CIDP 患者における MCP-1 と M-CSF の関連

は、IVIg は血漿交換や無治療症例と比べて、炎症性サイトカインである TNF- α と IL-1 β の循環血中濃度を低下させたと報告している。また、小児 GBS で血漿中 IL-2 は治療後もしくは正常コントロールと比べて上昇しているとの報告もあり²⁾ 炎症性サイトカインが脱髄性の末梢神経・神経根障害性疾患に関与しているであろうということはほぼ確定的である。しかし、これまで報告では治療後に低下しているとの報告しかなく、今回のように投与中の一過性の上昇を報告した例は存在しない。

IVIg 投与に対するその他の疾患に関する報告でも、GBS での報告と同様に、川崎病の活動期では単球中の MCP-1 mRNA と血漿中 MCP-1 が高値を示し、血漿中 MCP-1 については IVIg 後に低下している³⁾とされている。また、皮膚筋炎活動期には血清中 sIL-2R の濃度が上昇し、IVIg Responder のみ治療後に正常化している⁴⁾と報告されている。

本研究においては、CIDP 患者において IVIg に対する M-CSF と MCP-1 の反応性と臨床的な効果との関連は明らかでなかった。このことは CIDP 患者においては、無効群であっても有効群と同様に一過性の M-CSF と MCP-1 の上昇が認められたということを示唆する所見と考えた。ただし、上昇を来さない症例もいくつか存在した。一般に CIDP は heterogenous な疾患と言われており、これら上昇しない症例は免疫学的活動性が低い可能性も考えられた。また、non responder でも上昇する症例があり、IVIg に対する臨床的反応性と、関連する臨床徴候や検査所見といった要因の検討を、さらに詳細に行なう必要があるものと考えた。

また、基礎・動物実験での報告例では microglia に関する検討も行われている。in vitro での検討⁵⁾で、免疫グロブリンは、Fc receptor を介した microglia の phagocytosis を抑制していることが報告されている。Rat

における in vivo での検討では IVIg は、microglia における NO と TNF α の産生を促進し、炎症局所に浸潤した T cell のアポトーシスを起こさせ、炎症反応を収束に向かわせる⁶⁾とされている。今回の結果も考慮にいと、末梢神経においても一過性の Th1 系や単球系サイトカインの産生亢進が生じることに引き続いた免疫系全体の down regulation が IVIg の作用機序に関与している可能性があるものと思われた。

結 論

CIDP 患者に IVIg を行なったところ、一過性の M-CSF と MCP-1 の産生亢進が示唆された。CIDP に対する IVIg の作用機序に、M-CSF と MCP-1 などのサイトカインを介した免疫活性の調節が関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ: I.v. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999; 52(9):1833-8.
- 2) Turk J: Pro-inflammatory cytokines, lymphocyte subsets and intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome. *Pediatr* 1998; 40(3):357-63
- 3) Asano T, Ogawa S: Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol.* 2000; 51(1): 98-103.
- 4) Gottfried I, Seeber A, Anegg B, Rieger A, Stingl G, Volc-Platzer B: High dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in dermatomyositis: clinical responses and effect on sIL-2R levels. *Eur J Dermatol.* 2000; 10(1): 29-35.
- 5) Stangel M, Joly E, Scolding NJ, Compston DA: Normal polyclonal immunoglobulins (IVIg) inhibit microglial phagocytosis in vitro. *J Neuroimmunol.* 2000; 106(1-2):137-44.
- 6) Stangel M, Compston A: Polyclonal immunoglobulins (IVIg) modulate nitric oxide production and microglial functions in vitro via Fc receptors. *J Neuroimmunol.* 2001; 112(1-2):63-71

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

郡山 達男¹⁾ 檜垣 雅裕¹⁾ 越智 一秀¹⁾ 池田 順子²⁾
原田 暁²⁾ 有村 公良³⁾ 中村 重信¹⁾

背景

近年、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)に対する免疫グロブリン大量療法(IVIg)が臨床的に広く用いられている。しかし、その作用機序についてはいくつかの報告はあるものの、確実なもの存在しない。CIDP患者の腓腹神経生検標本に関する免疫組織化学的検討により、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α (TNF- α)や、interferon- γ (IFN- γ)などが発現しており、CIDPの発症機序におけるT細胞の持続的賦活化が関与している可能性が示されている^{1,2)}。

目的

CIDPに対するIVIgの作用機序の解明を目的とし、IVIgによるサイトカインの動態を明らかにするため、TNF- α とIFN- γ の血清濃度について経時的に検討した。

対象

1999年12月から2001年1月までの間に、IVIgを行ったCIDP患者11名、Multifocal motor neuropathy患者3例とCrow-Fukase症候群の患者2例(平均年齢は55.1歳)を対象とし、全てを一群として検討した。正常対照には、年齢を一致させた健常者19名の血清を用いた。

方法

γ -グロブリンは0.4g/kg/dayを5日間連日点滴投与した。IVIgは計26回施行した。採血は1日目投与前(pre)、1日目投与終了直後(day1)、2日目投与開始直前(day2)、5日目投与終了直後(day5)、7日目(day7)と14日目(day14)に行った。採血後血清分離した後-80℃にて保存した。投与したグロブリン製剤6Vialについても、投与時の濃度で血清と同様に測定した。TNF- α とIFN- γ の測定はELISA法(R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)を用いた。統計学的解析にはTwo-way ANOVAを用いて、時

系列と群間で比較検討した。有意差が得られたものについては、FisherのPLSDによる検討を行った。いずれも $p<0.05$ を有意とした。

患者の臨床的特徴

罹病期間は1ヶ月から168ヶ月で平均45.3ヶ月であった。IVIg投与前の重症度はRankinスケール2が14例(50%)、Rankinスケール3が4例、Rankinスケール6が3例であった。IVIgの臨床的効果は自覚的にも他覚的にも改善を認めたものを有効例とし、自覚的な改善を認めたが他覚的には明らかな改善は認められなかったものを軽度有効例、自覚的にも他覚的にも改善を認めなかったものを無効例とした。IVIg施行26例中、有効例(good responder, GR)は12例(47%)、軽度有効例(fair responder, FR)は7例(27%)、無効例(non responder, NR)は7例(27%)であった。

結果

治療前値の血清TNF- α 濃度は中央値で11.9 pg/ml、血清IFN- γ 濃度は中央値15.5 pg/mlであった。正常対照では血清TNF- α 濃度が中央値で11.2 pg/ml、血清IFN- γ 濃度が6.1 pg/mlであった。投与した γ -グロブリン製剤ではTNF- α 濃度は全て測定限界以下であり、IFN- γ 濃度は中央値で7.9 pg/mlであった。治療前値の血清TNF- α 濃度と血清IFN- γ 濃度は、疾患群と健常対象群で有意な差を認めなかった。血清TNF- α 濃度と血清IFN- γ 濃度ともにIVIg開始によって投与第1日目に上昇した後に低下する傾向を認めたが有意差は認めなかった。

血清TNF- α 濃度について治療効果によってGR、FR、NRの三群に分けて検討を加えた(図3)。Two-way ANOVAを用いてGR、FR、NRの三群について血清TNF- α 濃度の群間比較をおこない、有意差を認めたため($p=0.033$)、FisherのPLSDを用いて検討を加えた。GR群ではDay1(IVIg第1日目投与終了直後)に有意に高値であった(GR-FR, $p=0.043$; GR-NR, $p=0.021$)。

血清IFN- γ 濃度についても同様に検討した(図4)。Two-way ANOVAを用いたGR、FR、NRの群間比較で有意差を認め($p=0.040$)、FisherのPLSDでDay5(IVIg第5日目投与終了直後)にGR群が有意に高値であった(GR-FR,

1) 広島大学医学部第三内科
2) 県立広島病院神経内科
3) 鹿児島大学医学部第三内科

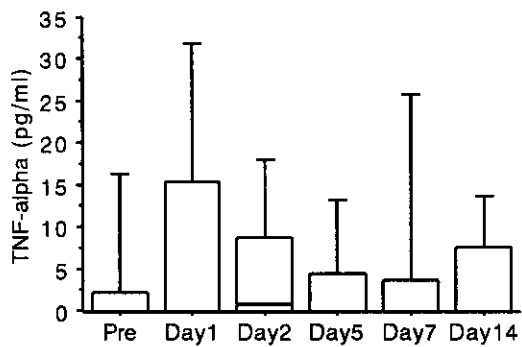


図1 IVIg療法による血清 TNF- α 濃度の変動

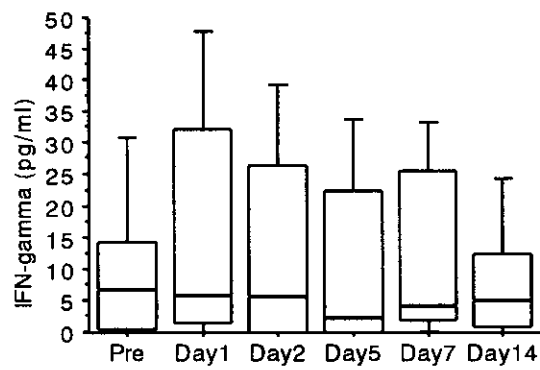


図2 IVIg療法による血清 IFN- γ 濃度の変動

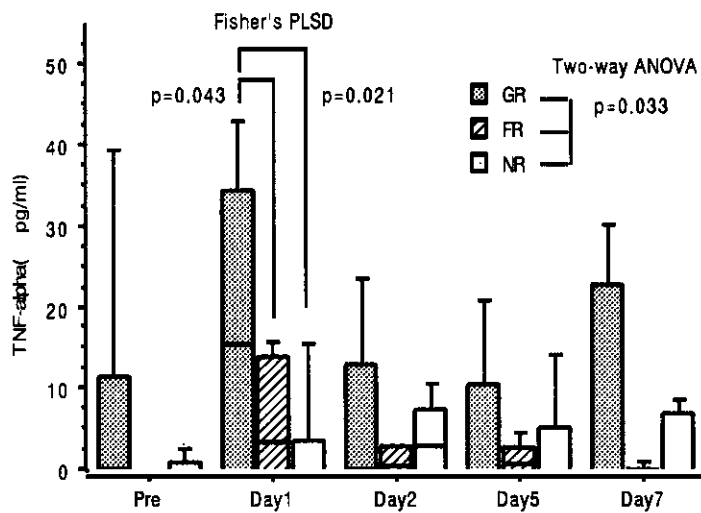


図3. 臨床効果別に見た血清 TNF- α 濃度の変動

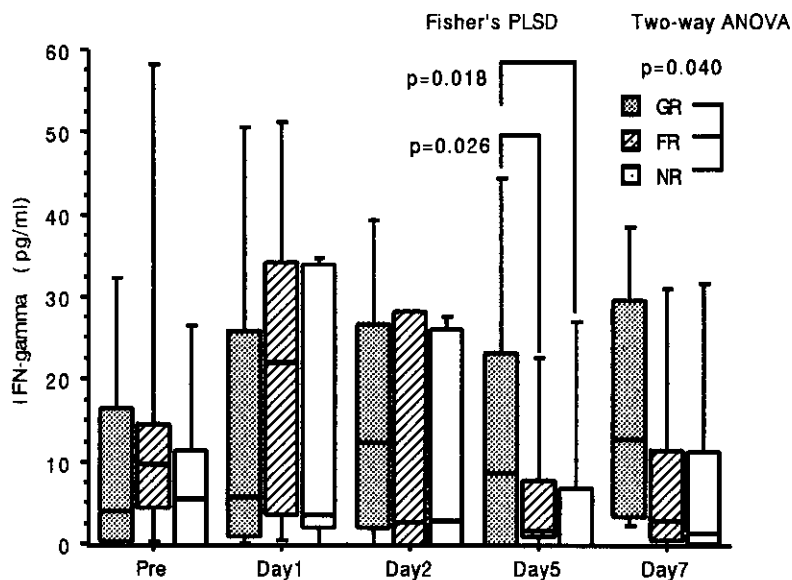


図4. 臨床効果別に見た血清 IFN- γ 濃度の変動

p=0.026 ; GR-NR, p=0.018).

考 察

IVIg は、保険適応のある川崎病、特発性血小板減少性紫斑病、ギランバレー症候群、そして CIDP 以外にも重症筋無力症、多発性硬化症や炎症性筋炎についても有効例が報告されている。³⁾⁴⁾

IVIg の作用機序については 1)macrophage 上の Fc γ receptor をブロックする。2)補体の結合を抑制する。3)idiotype 抗体が Fab 部に結合することにより生じる免疫抑制、などが想定されている。

今回の我々の検討において、IVIg の第 1 日目投与直後に血清 TNF- α 濃度が増加する傾向を認めた。投与したグロブリン製剤に含有されている TNF- α 濃度は測定感度以下であった事から、この増加は投与したグロブリン製剤に含有されているサイトカインによるものではないと考えられる。また、血清 IFN- γ 濃度についても IVIg 投与により一過性に増加した後、減少していく傾向が認められた。投与したグロブリン製剤に含有されている IFN- γ 濃度は中央値で 7.9 pg/ml であり、投与時に血液により希釈されることを考慮すれば、この一過性の増加は投与したグロブリン製剤に含有されているサイトカインによるものではないと考えられる。

ギランバレー症候群においては、活動期に血清 TNF- α 濃度が増加しており⁷⁾、IVIg 治療後に減少する⁸⁾という報告がある。一方、IVIg により CD8+28-cell における TNF- α の発現が増加している⁹⁾という報告がある。また、rat の microglia においては TNF- α の発現が IVIg により dose-dependent に増加する¹⁰⁾という報告がある。

本検討において CIDP 患者に対する IVIg では、IVIg 投与初日に血清 TNF- α 濃度が一過性に増加した後、減少していく傾向を認めた。この傾向は non responder にも認められたが、good responder で著明であった。TNF- α と INF- γ はともに Th1 系の細胞性免疫が活性化をうけた際に産生されるサイトカインであることが知られている。我々の今回の結果は、Th1 系の賦活と IVIg の作用機序の間に何らかの関連がある事を示唆している。CIDP 患者の腓腹神経生検組織において TNF- α や IFN- γ が発現しており、Th1 系の賦活化が CIDP の発症機序に関与している可能性がある¹¹⁾ことから、むしろ血清 TNF- α 濃度と血清 IFN- γ 濃度の増加に伴う Th1 系の賦活化によって惹起されるであろう免疫系の down regulation が、IVIg の作用機序に関与している可能性が考えられる。

結 論

CIDP 患者に対する IVIg の作用機序を明らかにする目的で、炎症性サイトカインのうち TNF- α と IFN- γ の血清濃度について検討した。血清 TNF- α 濃度と血清 IFN- γ 濃度は IVIg により一過性に上昇する傾向があった。

有効例では、IVIg 第 1 日目投与終了直後の血清 TNF- α 濃度と IVIg 第 5 日目投与終了直後の血清 IFN- γ 濃度が有意に上昇していた。これらは、IVIg により一時的に Th1 系が賦活化されていることを示し、引き続いて起こる免疫系の down regulation が IVIg の作用機序に関与している可能性があると考えられる。

文 献

- 1) Mathey EK et al: TNF α , IFN γ and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies. *J Neurol Sci* 163:47-52, 1999.
- 2) Van Rhijn I et al: Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. *Brain* 123: 2020-2029, 2000.
- 3) Dalakas MC: Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermato-myositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 51(Suppl 5): S37-45, 1998.
- 4) Dalakas MC: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 22(11): 1479-1497, 1999.
- 5) Sewell WA, et al: In vivo modulation of cytokine synthesis by intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 116(3): 509-515, 1999.
- 6) Stangel M et al: Polyclonal immunoglobulins (IVIg) modulate nitric oxide production and microglial functions in vitro via Fc receptors. *J Neuroimmunol* 112(1-2): 63-71, 2001.
- 7) Sharief MK et al: Elevated serum levels of tumor necrosis factor- α in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 33:591-596, 1993.
- 8) Sharief MK et al: IV immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 52(9): 1833-1838, 1999.

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—

田中 久貴¹、阿部 剛典¹、幸原 伸夫¹、柴崎 浩¹、梶 龍兒²

目的

脱髄性ポリニューロパチー患者では、しばしば易疲労性が認められる。以前我々は脱髄性疾患である Multifocal Motor Neuropathy 患者における疲労現象が、頻度依存性伝導ブロックにより起こることを報告している¹⁾。今回は慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP)患者の末梢部における疲労現象を筋電図学的に検討した。

対象

慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP)患者 5 名、疾患対照としての全身型重症筋無力症(MG)患者 8 名、運動ニューロン疾患(MND)患者 10 名、および正常健者 6 名について検討した。CIDP 患者 5 名中 3 名は易疲労性を訴えていた。

方法

右尺骨神経を刺激し、右第一背側骨間筋(FDI)に記録電極、手背部に Ground を配置した。刺激の持続時間は 0.2msec とした。皮膚温を測定した後、安静時の状態で 3HZ 置した。刺激の持続時間は 0.2msec とした。皮膚温を測定した後、安静時の状態で 3HZ 頽後、20HZ-10TRAIN で反復刺激試

験を行った。3HZ,20HZ の各刺激について M 波 5 発目/1 発目の振幅比および M 波 10 発目/1 発目の振幅比をそれぞれ検討した。

結果

3Hz 刺激では CMAP の減少は認められず、M 波 5 発目/1 発目の振幅比平均は、正常群 1.01、CIDP 群 1.01、MND 群 0.94、MG 群 1.02 で、有意な差を認めなかった ($P>0.01$, 多重比較)(図 1)。20Hz 刺激では CIDP 群全例と、MND 群の 2 例で単調性に CMAP の減少を認めた(図 2)。M 波 10 発目/1 発目の振幅比平均は、正常群 1.21、CIDP 群 0.79、MND 群 1.08、MG 群 1.20 で、CIDP 群と MG 群、および CIDP 群と正常群間で有意差を認めた ($P<0.01$, 多重比較)(図 3)。

考察

これらの所見は CIDP における末梢神経末端での脱髄によるものと考えらる。臨床的に見られる易疲労性と、手指での運動単位の発火頻度が 10-30HZ 位であることを考えると、20HZ の反復刺激による単調性の振幅現象との間には直接的な関連が推定される。CIDP 患者における疲労現象に、Activity-dependent hyperpolarization が関与していることを Cappelen-Smith らが報告している²⁾³⁾。し

¹ 京都大学神経内科

² 徳島大学難聴診療部

かしの所見が 50msec で即時に起こること、30秒の運動負荷直後に最大の CMAP を得るのに必要な電流量以上の電流量で反復刺激を行っても同じ現象が見られたことから、Activity-dependent hyperpolarization とは異なるメカニズムの関与が考えられる。また MND 群の 2 例は、脱神経後の神経再生の過程での髄鞘の不完全な回復過程を反映している可能性がある。なお MG 群で 3Hz 刺激の M 波 5 発目/1 発目の振幅比の低下が見られなかったが、今回の測定では遠位筋である第一背側骨間筋を選んだためと考えられる。

結論

20HZ 刺激における CMAP の単調性減少は CIDP 患者に高率に認められ、脱髄性疾患の疲労現象を考える上で重要な所見であると考えられた。

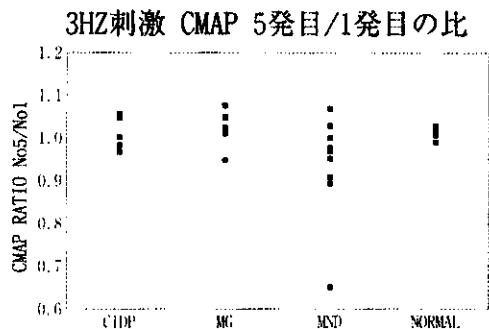


図 1

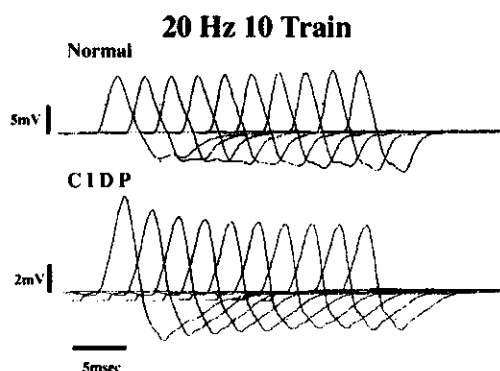


図 2

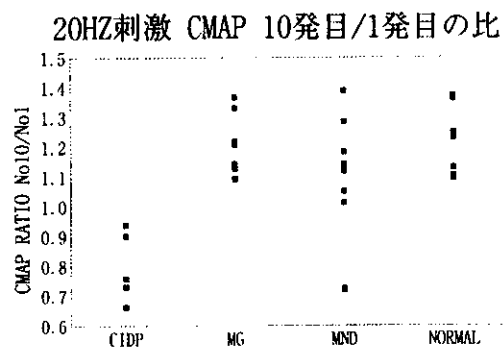


図 3

文献

- 1)Kaji R,Bostock H,Kohara N, et al.Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy.Brain 2000;123:1602-1611
- 2)Vagg R,Mogyoros I,Kierman M,Burk D.Activity-dependent hyperpolarization of human motor axons produced by natural activity.J Physiology (Lond) 1998;507:919-925
- 3)Cappelen-Smith C,Kuwabara S,Lin CS-Y et al.Activity-dependent hyperpolarization and conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.Ann Neurol 2000;48:826-832

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 —

浅沼光太郎¹、楊青¹、幸原伸夫¹、柴崎浩¹、梶龍兒²

目的

ギラン・バレー症候群などの炎症性ニューロパチーの超急性期の病態において、いかなる機序で伝導障害が生じているかを、閾値追跡法を用いて膜電位やイオンチャンネルの動向という面から研究をおこなった。

今回はその基礎実験として我々は局所的な脱髄の *in vivo* のモデルをラットを用いて開発し、膜電位やイオンチャンネルの動向、膜の物理的特性を反映する種々のパラメーターを閾値追跡法を用いて計測した。

方法

ラットをベントバルビタール及びハロセンで麻酔し、ステレオに固定、全麻下で脊髄、前根、後根を露出した。前根を障害しないように最大の注意を払い単離し刺激電極に乗せ、尾に表面電極を設置（刺激電極と尾の表面電極間の距離は約4cm、根部の温度は30℃）、これにより前根に条件刺激+試験刺激を与え、尾より compound muscle action potential (CMAP) を測定した。Bostock らの開発した multiple excitability measuring のプログラムを用

いて、条件刺激に対して一定の CMAP を得るための閾値の変化を追跡し、threshold electrotonus、SD時定数、recovery curve を求めた。

更に 1% lysolecithin を同じ前根に滴下し1時間放置し脱髄を生じさせ、上記パラメーターを計測し、脱髄前後で比較検討した。

Threshold electrotonus とは膜電位の変化を間接的に計測する方法で、一定の脱分極性および過分極性の subthreshold を流し、その様々な時点における action potential に達するに要する test 刺激の大きさをプロットしてのものである、同時に求める SD時定数、recovery curve と合わせて膜電位の変化やイオンチャンネルの動向を評価する。

結果

Lysolecithin 滴下により軽度の脱髄が生じ、これは CMAP の遠位潜時の延長 (2.86ms→2.92ms) および時間的分散の増大によって確認された。脱髄前後で、閾値の上昇のほか、前根刺激における SD時定数の延長 (2.12ms→2.60ms)、相対的不応期の延長 (5ms→6ms) 及び subnormality の増大 (6%→12%) を認めた。SD時定数の延長は脱髄による髄節の表面積増大に伴う膜の電気容量の変化を反映し、相対的不応期延長と subnormality の増大は

¹ 京都大学医学部神経内科

² 徳島大学附属病院難聴診療部

fast K チャネルの露出による外向き K 電流の増加によるものと考えられた。いずれも局所的な軽度の脱髓が物理的にどのように伝導効率の低下・安全域の低下を来すかということ考察する上で興味深い所見である。

結語

基礎実験として lysolecithin による純粋な脱髓を生じさせ、伝導障害に関与する末梢神経の静止膜電位やイオンチャネルの動向、膜の物理的性質の変化を反映する種々のパラメータを in vivo で計測する系を開発した。

今後は更に炎症性のニューロパチーにおいて抗グングリオシド抗体等が末梢神経に伝導障害を生じさせる上で脱髓以外にどのような作用機序があるかという研究への応用を考えている。

CMAP before & after Lysolecithin incubation

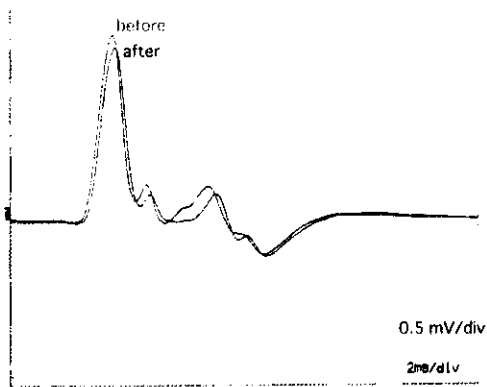


図 1

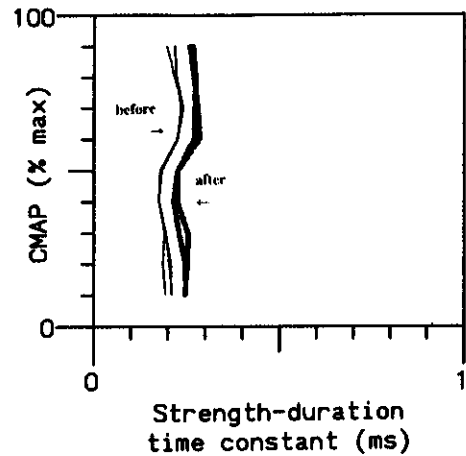


図 2

Threshold electrotonus

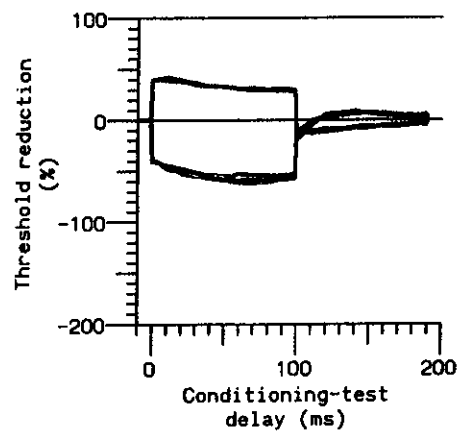


図 3

Recovery curve

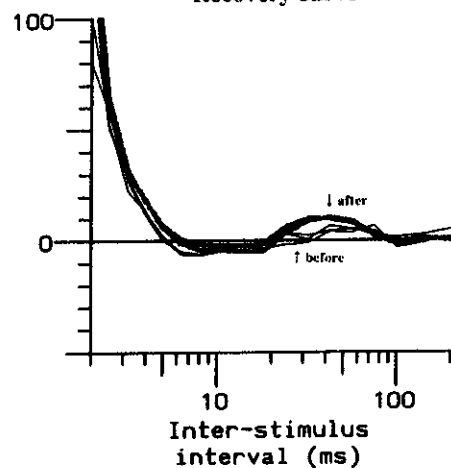


図 4

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍または雑誌名（雑誌のときは雑誌名， 巻号数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Neurol Sci 176(2): 95-101, Axonal damage revealed by accumulation of beta-amyloid precursor protein in HTLV-I-associated myelopathy	2000年6月		Umehara F, Abe M, Koreeda Y, Izumo S, <u>Osame M</u>
Acta Neuropathol 100(3): 245-252, Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system	2000年9月		Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, Yamanaka H, Isashiki Y, <u>Osame M</u> , Izumo S
J Infect Dis 182(5): 1343-1349, Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the <i>tax</i> gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	2000年11月		Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, <u>Osame M</u>
J Neurovirol 6(6): 544 - 548, HTLV - I - associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations	2000年12月		Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Nobuhara Y, Usuku K, Higuchi I, Takahashi K, Moritoyo T, Arimura K, Izumo S, Akiba S, <u>Osame M</u>
J Immunol 165(12): 7278-7284, The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection	2000年12月		Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AD, Izumo S, Usuku K, Welsh KI, <u>Osame M</u> , Bangham CR
J Virol 75(2): 1065-1071, In vivo selection of T-cell receptor junctional region sequences by HLA-A2 human T-cell lymphotropic virus type 1 Tax11-19 peptide complexes	2001年1月		Saito M, Taylor GP, Saito A, Furukawa Y, Usuku K, Weber JN, <u>Osame M</u> , Bangham CR
Blood 97(4): 987-993, Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia	2001年2月		Furukawa Y, Kubota R, Tara M, Izumo S, <u>Osame M</u>
Muscle Nerve 23: 1051-1056, Highly concentrated vascular endothelial factor in platelets in Crow-fukase syndrome	2000年		Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M, Maruyama Y, Maruyama I, <u>Osame M</u>
Int Med 39: 1101-1104, VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow-fukase (POEMS) syndrome	2000年		Niimi H, <u>Arimura K</u> , Jonosono M, Hashiguchi T, Kawabata M, <u>Osame M</u> , Kitajima I
臨床神経学 39: 1235-1236, Acquired neuromyotonia と抗 K ⁺ チャンネル抗体	1999年		<u>有村公良</u>
単クローン抗体を伴う末梢神経炎（クロウ・フカセ症候群）。難病の最新情報。疫学から臨床ケアまで。大野良之ほか編集。207	2000年	南山堂	<u>有村公良</u>
内科 85: 736-739, 抗イオンチャンネル抗体。免疫性神経疾患—ここまで進んだ病態解明と治療—	2000年		<u>有村公良</u> , 樋口逸郎
日本内科学会雑誌 89: 100-106, 不随意運動：診断と治療の進歩。III最近のトピックス。1. チャンネル病と不随意運動	2000年	中外医学社	<u>有村公良</u> , 樋口逸郎
Annual Review 2001 神経：277-280, 柳澤伸夫ほか編集 Neuromyotonia と K ⁺ チャンネル異常	2001年		<u>有村公良</u>

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Neurology 56, Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9 and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome	2001年 (in press)		Michizono K, Umehara F, Hashiguchi T, <u>Arimura K</u> , Matsuura E, Watanabe O, Fujimoto N, Okada Y, Osame M
Neurology 55: 318-320, Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan	2000年		Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, Sato S, Nakashima I, Takeda A, Suzuki K, <u>Itoyama Y</u>
Acta Neurol Scand 102: 237-244, Expression of OX40 and OX40 ligand (gp34) in the normal and myasthenic thymus	2000年		Onodera J, Nagata T, Fujihara K, Ohuchi M, Ishii N, Sugamura K, <u>Itoyama Y</u>
J Neuroimmunol 111: 64-67, Significant correlation between IL-10 levels and IgG indices in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis	2000年		Nakashima I, Fujihara K, Misu T, Okita N, Takase S, <u>Itoyama Y</u>
J Neural Transm [Suppl] 58: 205-221, Optic-spinal form of multiple sclerosis and immune-mediated myelopathy in Japan	2000年		Fujihara K, Nakashima I, <u>Itoyama Y</u>
Arch Neurol 58: 101-104, Linear trigeminal root lesions in multiple sclerosis—clinical and MRI study in five cases—	2001年		Nakashima I, Fujihara K, Kimpara T, Okita N, Takase S, <u>Itoyama Y</u>
J Neuroimmunol 114: 207-212, Chemokine receptor expression on T-cells in blood and cerebrospinal fluid at relapse and emission of multiple sclerosis: Imbalance of Th1/Th2-associated chemokine signaling	2001年		Misu T, Onodera H, Fujihara K, Matsushima K, Yoshie O, Okita N, Takase S, <u>Itoyama Y</u>
J Neurol Sci, Clinical and physiological significance of abnormally prolonged central motor conduction time in HAM/TSP	(in press)		Shimizu H, Shiga Y, Fujihara K, Ohnuma A, <u>Itoyama Y</u>
病院薬学 26: 295-303, 院内製剤 4-Aminopyridine カプセルの調整と臨床応用	2000年		小川義敬, 村井ユリ子, 中村浩規, 我妻恭行, 井上智子, 鈴木常義, 菱沼隆則, 藤原一男, 糸山泰人, 水柿道直
Molecular Medicine 37: 99-104, 多発性硬化症の病態と分子遺伝学	2000年		中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人
内科 85: 728-731, 日本における多発性硬化症の特徴	2000年		藤原一男, 中島一郎, 佐久間良, 三須建郎, 小野寺宏, 糸山泰人
Clinical Neuroscience 18: 106-107, 標準治療と最新治療 メリット・デメリット 多発性硬化症	2000年		佐藤 滋, 藤原一男, 糸山泰人
Neuroimmunology 8: 219-227, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody と神経疾患	2000年		中島一郎, 藤原一男, 遠藤 実, 沖田 直, 高瀬貞夫, 糸山泰人
血漿交換療法 神経内科検査・処置マニュアル, 阿部康二編	印刷中	新興医学出版社	黒田 宙, 藤原一男, 糸山泰人
Lancet 356: 739-740, Impaired chemosensitivity and perception of dyspnoea in Parkinson's disease	2000年8月		Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, Tsuda T, <u>Itoyama Y</u>
Lancet 356: 2099, Parkinson's disease and impaired chemosensitivity to hypoxia	2000年12月		Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, Tsuda T, <u>Itoyama Y</u>
Journal of Neuroimmunology 114: 207-212, Chemokine receptor expression on T-cells in blood and cerebrospinal fluid at relapse and emission of multiple sclerosis: Imbalance of Th1/Th2-associated chemokine signaling	2001年3月		Misu T, Onodera H, <u>Itoyama Y</u>
Journal of Neuroimmunology, Decreased expression of c-myc family genes in thymuses from myasthenia gravis patients	2001年 (in press)		Nagata T, Onodera H, <u>Itoyama Y</u>
J Neurol Sci 172: 17-24, Th1 dominance in HAM/TSP and the optico-spinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in mite antigen-specific IgE myelitis	2000年		Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Taniwaki T, Miyazaki T, <u>Kira J</u>

刊行書籍または雑誌名（雑誌のときは雑誌名、 巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Intern Med 39: 296 - 299, Hyperprolactinemia in opticospinal multiple sclerosis	2000年		Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, Kira J
Tissue Antigens 55: 199-205, Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclero- sis in Japanese: Clinical phenotypes and gender as important factors	2000年		Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, Kikuchi S, Minohara M, Horiuchi I, Tsukishima E, Sasaki H, Hamada T, Nishimura Y, Tashiro K, Kira J
J Neurol Neurosurg Psychiatry 68: 665-668, Acute myelitis following asthma attacks with onset after puberty	2000年		Horiuchi I, Yamasaki K, Osoegawa M, Ohyagi Y, Okayama A, Kurokawa T, Yamada T, Kira J
J Neurol Sci 177: 24-31, Flow cytometric differentia- tion of Asian and Western types of multiple sclerosis (MS), HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and hyperIgEaemic myelitis by analysis of memory CD4 positive T cell subsets and NK cell subsets	2000年		Wu X-M, Kawano Y, Yamasaki K, Osoegawa M, Horiuchi I, Minohara M, Ohyagi Y, Yamada T, Kira J
J Neurol Neurosurg Psychiatry 70: 265-266, Localized myelitis caused by visceral larva migrans due to Ascaris suum masquerading a spinal cord tumor	2001年		Osoegawa M, Matsumoto S, Ochi H, Ishikawa K, Nakamura-Uchiyama F, Nawa Y, Yamasaki K, Horiuchi I, Ohyagi Y, Kira J
J Neurol Sci, Spinal cord lesions of myelitis with hyperIgEaemia and mite antigen specific IgE (atopic myelitis) manifest eosinophilic inflammation	(in press)		Kikuchi H, Osoegawa M, Ochi H, Murai H, Horiuchi I, Takahashi H, Yamabe K, Iwaki T, Mizutani T, Oda M, Kira J
10th International Symposium of Itch Immunological studies on atopic myelitis	(in press)		Ochi H, Osoegawa M, Horiuchi I, Murai H, Minohara M, Kira J
J Neurol Neurosurg Psychiatry, Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) associated with atopy	(in press)		Kira J, Ochi H
臨床神経 40: 405-408, 胸腺摘出によりアトピー性皮膚炎 と重症筋無力症の改善を認めた肢帯型重症筋無力症の1 例	2000年		甲斐康稔, 大八木保政, 井上 勲, 東野琢也, 山田 猛, 吉良潤一
福岡医学雑誌 91: 85-89, 気管支喘息発作の度ごとに単麻 痺を呈した再発性脊髄症の1成人例	2000年		黒川智美, 谷脇考恭, 荒川健次, 山田 猛, 吉良潤一
臨床皮膚科 54 (Suppl): 169-172, アトピー性脊髄炎	2000年	医学書院	堀内 泉, 吉良潤一
炎症 20: 137-144, アトピー性脊髄炎とその周辺	2000年		吉良潤一
Intern Med 39: 272, A novel feature disclosed in opticospinal multiple sclerosis in Asians	2000年		Kira J
日本臨床 (別冊) 領域別症候群シリーズ 31: 47-51, 免疫 症候群—多発性硬化症	2000年	日本臨床	越智博文, 吉良潤一
神経免疫 8: 181-189, アトピー性疾患に関連した神経障 害	2000年		越智博文, 吉良潤一
内科 85: 740-744, アトピー性脊髄炎	2000年	南江堂	吉良潤一
医学のあゆみ 192: 902-903, アトピー性脊髄炎	2000年	医歯薬出版	吉良潤一
神経内科 53: 342-346, 神経疾患と apoptosis, 5, 免疫性 神経疾患	2000年	科学評論社	越智博文, 吉良潤一
脳と神経, アトピー性脊髄炎とその周辺	印刷中	医学書院	吉良潤一
臨床病理, 多発性硬化症の画像診断と機能診断	印刷中		吉良潤一
脊椎脊髄ジャーナル, アトピー性脊髄炎	印刷中	三輪書店	吉良潤一
アレルギー免疫, アトピー性脊髄炎	印刷中	科学評論社	吉良潤一

刊行書籍または雑誌名(雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
臨床整形外科, アトピー性脊髄炎	印刷中	医学書院	吉良潤一
臨床免疫, アトピー性脊髄炎	印刷中	科学評論社	吉良潤一
脳の科学, ニューロサイエンスの something hot アトピー性脊髄炎	印刷中	日本評論社	小副川学, 吉良潤一
難病と治療, 多発性硬化症	印刷中		吉良潤一
日本臨床, 多発性硬化症研究と治療の進歩と展望	印刷中	日本臨床	村井弘之, 吉良潤一
臨床神経, 多発性硬化症治療の進歩と展望	印刷中		吉良潤一
脊椎脊髄ジャーナル, MRIのすべて up to Date: アトピー性脊髄炎	印刷中	三輪書店	小副川学, 吉良潤一
内科, アトピー性脊髄炎	印刷中	南江堂	越智博文, 吉良潤一
Clinical Neuroscience, アトピー性脊髄炎	印刷中	中外医学社	越智博文, 吉良潤一
脳と神経, 視神経脊髄型 MS と免疫遺伝学	印刷中	医学書院	三野原元澄, 吉良潤一
Annual Review 神経 2000 後藤文男, 高倉公朋, 木下真男, 柳澤信夫, 清水輝夫(編), pp 227-234, Th1/Th2 helper T cell と脱髄疾患	2000年	中外医学社	堀内 泉, 吉良潤一
Annual Review 神経 2000 後藤文男, 高倉公朋, 木下真男, 柳澤信夫, 清水輝夫(編), pp 90-98, ダニ感染(含アトピー性脊髄炎)	2000年	中外医学社	村井弘之, 吉良潤一
Allergy 21st Century No. 2 特集: アレルギー症状の発現に神経系はどう関与しているか, 古江増隆(監), pp 13-16, 先行するアトピー性疾患とその後に生じる脊髄や末梢神経の炎症	2000年	トーレラザール・マツキヤン	小副川学, 吉良潤一
今日の治療指針 2001年版-私はこう治療している, 多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口 徹, 北原光夫(編), 多発性硬化症	印刷中	医学書院	吉良潤一
Annual Review 免疫 2000 アトピー性脊髄炎, アトピーと運動ニューロン障害	印刷中	中外医学社	吉良潤一
第6回 Spine Frontier 講演集, アトピー性脊髄炎	印刷中		吉良潤一
今日の診断指針 2002年版, 多発性硬化症	印刷中	医学書院	吉良潤一
今日の治療指針 2002年版-私はこう治療している, 山口徹, 北原光夫(編), 急性散在性脳脊髄炎	印刷中	医学書院	吉良潤一
EBMに基づく脳神経疾患の基本治療, 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫(編), 多発性硬化症	印刷中	メジカルレビュー	堀内 泉, 吉良潤一
EBMに基づく脳神経疾患の基本治療, 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫(編), 急性散在性脳脊髄炎	印刷中	メジカルレビュー	堀内 泉, 吉良潤一
Acta Neurol Scand 102: 218-221, Determination of medullasin levels for the diagnosis of multiple sclerosis	2000年		Aoki Y, Saida T, Nakano I, Saito T, Keguchi K, Urabe T, Nishiguchi E, Katsuragi H, Mizuno Y
Clinical Chemistry 46: 1326-1330, Clinical and analytical evaluation of an enzyme immunoassay for myelin basic protein in cerebrospinal fluid	2000年		Ohta M, Ohta K, Ma J, Takeuchi J, Saida T, Nishimura M, Itoh N
Internal Medicine 39: 123-127, The sera from GM1 ganglioside antibody positive patients with Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy blocks Na ⁺ currents in rat single myelinated nerve fibers	2000年		Takigawa T, Yasuda H, Terada M, Haneda M, Kashiwagi A, Saito T, Saida T, Kitasato H, Kikkawa R
Neuroimmunology 8: 38-39, 多発性硬化症患者におけるケモカイン受容体陽性細胞解析の意義	2000年2月		王 会雲, 松井 真, 荒谷信一, 小内伸幸, 松島綱治, 齋田孝彦
Neurological Science 8: 2-4, 多発性硬化症の画像診断	2000年4月		齋田孝彦
内科 85: 622-625, 多発性硬化症治療のストラテジー	2000年4月		齋田孝彦
内科 85: 1540-1543, 多発性硬化症の診断基準・病型分類・重症度	2000年6月		齋田孝彦
小児神経学の進歩 29: 76-87, 多発性硬化症	2000年		齋田孝彦

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Neuroimmunology 8(1): 38-39, 多発性硬化症患者におけるケモカイン受容体陽性細胞解析の意義	2000年2月		王会雲, 松井真, 荒谷信一, 小内伸幸, 松島綱治, 齋田孝彦
Rev Immunogenet 2: 115-132, What transgenic and knockout mouse models teach us about experimental autoimmune encephalomyelitis. [Review]	2000年		Fazekas G, <u>Tabira T</u>
J Immunol 164(8): 4375-4381, Differential expression of natural killer T cell V α 24J α Q invariant TCR chain in the lesions of multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	2000年		Illés Z, Kondoh T, Newcombe J, Oka N, <u>Tabira T</u> , Yamamura T
J Clin Invest 105(7): 977-984, Induction of autoimmune encephalitis by proteolipid protein 95-116-specific T cells from HLA-DR2 (DRB1*1502) transgenic mice	2000年		Kawamura K, Yamamura T, Yokoyama K, Chui DH, Fukui Y, Sasazuki T, Inoko H, David CS, <u>Tabira T</u>
The Journal of Immunology 166: 662-668, Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of V α 14 NK T Cells	2001年		Pal E, <u>Tabira T</u> , Kawano T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T
Neuroimmunology 9 (1): 62-63, Characteristics of CpG-oligonucleotide stimulation on lymphocyte subpopulations and on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis	2001年		Fazekas G, Hara H, <u>Tabira T</u>
Neuroimmunology 9(1): 64-65, Regulatory role of natural killer (NK) cells in experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL/J mice	2001年		Xu W, Fazekas G, Hara H, <u>Tabira T</u>
Blood 97(4): 987-993, Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia	2001年2月		Furukawa Y, Kubota R, Tara M, <u>Izumo S</u> , Osame M
J Neurovirol 6(6): 544-548, HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations	2000年12月		Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Nobuhara Y, Usuku K, Higuchi I, Takahashi K, Moritoyo T, Arimura K, <u>Izumo S</u> , Akiba S, Osame M
J Immunol 165(12): 7278-7284, The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection	2000年12月		Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AD, <u>Izumo S</u> , Usuku K, Welsh KI, Osame M, Bangham CR
Neuropathology 20: S65-68, HTLV-I-associated myelopathy	2000年9月		<u>Izumo S</u> , Umehara F, Osame M
J Infect Dis 182(5): 1343-1349, Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated Myelopathy/Tropical spastic paraparesis	2000年11月		Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, <u>Izumo S</u> , Nakagawa M, Osame M
Acta Neuropathol (Berl) 100(3): 245-252, Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system	2000年9月		Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, Yamanaka H, Isashiki Y, Osame M, <u>Izumo S</u>
J Neurol Sci 176(2): 95-101, Axonal damage revealed by accumulation of beta-amyloid precursor protein in HTLV-I-associated myelopathy	2000年6月		Umehara F, Abe M, Koreeda Y, <u>Izumo S</u> , Osame M
Ann Neurol 49: 138-139, Decreased serum ceruloplasmin and copper levels in cervical dystonia, 2001	2000年1月		Mezaki T, Matsumoto S, Hamada C, Mukoyama I, Sakamoto T, Mizutani K, Takamatsu N, Shibasaki H, <u>Kaji R</u>