

厚生科学研究費補助金

(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

(H11-特疾-16)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 納 光 弘

(鹿児島大学医学部 第三内科 教授)

平成14 (2002) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	3
主任研究者：鹿児島大学医学部第三内科 納 光弘	
II. 分担研究報告	
(I) MS	
1. 日本人多発性硬化症長期自然経過の特徴.....	17
国立療養所宇多野病院神経内科 齋田 孝彦, 他	
2. 北海道十勝地区における多発性硬化症の疫学調査.....	20
北海道大学大学院医学研究科神経内科学 菊地 誠志, 他	
3. 寛解再発型多発性硬化症に対する免疫吸着療法.....	23
埼玉医科大学医学部神経内科 大野 良三, 他	
4. 多発性硬化症患者におけるビタミンD受容体遺伝子多型についての検討	26
北海道大学大学院医学研究科神経内科学 菊地 誠志, 他	
5. 本邦の多発性硬化症におけるオリゴクローナルバンドの解析.....	29
東北大学医学部神経内科 糸山 泰人, 他	
6. 視神経脊髄型多発性硬化症をはじめとする炎症性中枢神経疾患における 新規責任自己抗原の検索.....	32
九州大学大学院医学研究院脳研神経内科 吉良 潤一, 他	
7. 多発性硬化症における中枢神経内免疫動態の多元的解析.....	36
国立療養所宇多野病院神経内科 齋田 孝彦, 他	
8. 多発性硬化症患者の Tumor Necrosis Factor- α の3'-非翻訳領域における 遺伝子多型の検討.....	39
名古屋大学医学部神経内科 祖父江 元, 他	

9. アストロサイト由来の免疫抑制因子による EAE の治療	42
国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部	
田平 武, 他	
10. 脱髄疾患における酸化ストレスに関する遺伝子多型とテラーメイド治療.....	46
信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科神経内科学	
高 昌星, 他	
11. NKT 細胞の新規リガンドによる多発性硬化症モデルの治療	49
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部	
山村 隆, 他	
12. 多発性硬化症寛解期における CD4 ⁻ CD8 ⁻ (DN)NKT 細胞の減少と Th2 偏倚 CD4 ⁺ NKT 細胞の相対的優位の意義	52
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部	
山村 隆, 他	
13. ヒト IgM 抗体による脱髄の治療： Toxin-induced demyelination における検討	55
名古屋大学医学部神経内科	
祖父江 元, 他	

(Ⅱ) HAM・脊髄炎

14. アトピー性脊髄炎における先行するアトピー性疾患による病像の差異と その免疫遺伝学的背景の検討.....	58
九州大学大学院医学研究院脳研神経内科	
吉良 潤一, 他	
15. HAM の病態推移と HTLV-I プロウイルス量との関連性に関する研究 —非組込型ウイルス DNA の存在—.....	61
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター	
出雲 周二, 他	
16. HAM および HTLV-I キャリアにおけるサイトカイン/ケモカイン 遺伝子多型の役割.....	65
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍兒, 他	
17. HAM 患者末梢血単核球における T-bet 発現の検討	68
長崎大学大学院医学研究科、感染分子病態学	
中村 龍文, 他	

18. HTLV- I ウイルス量と HAM 発症関連宿主要因の関連について	72
鹿児島大学医学部医療情報管理学	
宇宿 功市郎, 他	

19. 鹿児島およびアメリカ合衆国 HAM 患者の HTLV- I プロウイルス量, HTLV- I 特異的 CD 8 陽性細胞数についての比較検討	76
鹿児島大学医学部第三内科	
納 光弘, 他	

(Ⅲ) 傍腫瘍神経症候群

20. HTLV- I 感染細胞量が同程度の HAM 及び健常なキャリアー末梢血単核球 での Tax 発現, Tax 発現・非発現細胞でのサイトカイン産生の検討	79
鹿児島大学医学部第三内科	
納 光弘, 他	

21. 悪性リンパ腫に合併した傍腫瘍性神経症候群における抗原検索.....	83
福井医科大学第二内科	
栗山 勝, 他	

22. 傍腫瘍性小脳変性症に関連する神経抗原 pcd17の細胞内機能の解析.....	86
金沢医科大学神経内科	
酒井 宏一郎, 他	

23. CD40リガンド導入アデノウイルスを用いた傍腫瘍性神経症候群における 細胞傷害性 T 細胞活性増強法	90
新潟大学脳研究所神経内科	
田中 恵子, 他	

24. Guillain-Barré 症候群で認められる抗 VGKC 抗体は, IgM である	93
鹿児島大学医学部第三内科	
有村 公良, 他	

(Ⅳ) GBS

25. Guillain-Barré 症候群と Fisher 症候群患者の初診から治療までの経緯	96
獨協医科大学神経内科	
結城 伸泰, 他	

26. 軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物に対する免疫グロブリン法 大量静注療法.....	99
獨協医科大学神経内科	
結城 伸泰, 他	

27. 人工呼吸器を要した Guillain-Barré 症候群における臨床的特徴と 抗ガングリオシド抗体に関する解析	102
東京大学医学部神経内科 楠 進, 他	
28. 運動神経特異的な GalNAc-GD1a に関する研究	106
国立精神・神経センター国府台病院神経内科 吉野 英, 他	
29. ギラン・バレー症候群患者血中の抗 GM1 IgG 抗体の反応性の解析	108
東京大学医学部神経内科 楠 進, 他	
30. ラテックス凝集反応による抗ガングリオシド抗体迅速検出法の検討	111
北里大学東病院神経内科 斎藤 豊和, 他	
31. ヒト末梢神経神経内膜由来内皮細胞培養系の確立	114
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学 水澤 英洋, 他	
32. Miller-Fisher 症候群患者血清が神経筋伝達に及ぼす作用の検討	117
国立療養所川棚病院神経内科 松尾 秀徳, 他	
33. 軸索型 Guillain-Barré 症候群における伝導ブロックの病態機序： 絞輪部 Na ⁺ チャンネル機能の検討	121
千葉大学大学院医学研究院神経病態学 服部 孝道, 他	
(V) CIDP	
34. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産生について —免疫組織化学染色を用いた検討—	124
広島大学医学部第三内科 郡山 達男, 他	
35. 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 Th1 と Th2 サイトカインの変動	128
広島大学医学部第三内科 郡山 達男, 他	

36. CIDP 患者における筋疲労現象の新しい機序について —H1 型動的伝導ブロッカー—	132
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍児, 他	
37. MAG 関連ニューロパチーにおける臨床経過と抗 MAG 抗体価の変動	135
北里大学東病院神経内科	
斎藤 豊和, 他	
(VI) MG, LEMS	
38. 本邦における重症筋無力症治療の現況 —アンケート調査結果—	138
千葉大学大学院医学研究院神経病態学	
服部 孝道, 他	
39. 術前ステロイドを用いない重症筋無力症の治療成績	142
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学	
水澤 英洋, 他	
40. 筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 自己抗体と重症筋無力症	146
長崎大学大学院医学研究科, 感染分子病態学	
中村 龍文, 他	
41. 胸腺腫の免疫学的機能の解析 (重症筋無力症との関連性についての考察)	149
名古屋市立大学医学部第二外科	
藤井 義敬, 他	
42. ヒト胸腺細胞における T 細胞ネガティブセレクションの分子機構 —特に AIF の関与について—	152
名古屋市立大学医学部第二外科	
藤井 義敬, 他	
43. Myoid cell を用いた実験的筋無力症ラット作成の試み	156
国立療養所川棚病院神経内科	
松尾 秀徳, 他	
44. 重症筋無力症のリンパ器官における自己抗体産生能とその継時的変化	159
金沢大学保健管理センター神経内科学	
吉川 弘明, 他	
45. 重症筋無力症胸腺のケモカインシグナル異常	163
東北大学医学部神経内科	
糸山 泰人, 他	

46. Lambert-Eaton 筋無力症候群における ω -Agatoxin IVA を用いた 抗 VGCC 抗体検出の試み	167
金沢大学保健管理センター神経内科学 吉川 弘明, 他	
(VII) その他	
47. 自己免疫性橋本脳症における抗原検索 (続報)	171
福井医科大学第二内科 栗山 勝, 他	
48. 亜急性硬化性全脳炎における抗ウイルス蛋白 MxA 遺伝子の解析	174
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 原 寿郎, 他	
49. 「神経 Sweet 病」に関する全国調査について	177
国立療養所宮城病院臨床研究部 / 神経内科 久永 欣哉, 他	
50. VEGF は Crow-Fukase 症候群の病態をどこまで説明できるか?	181
鹿児島大学医学部第三内科 有村 公良, 他	
51. フラクタルカインのミクログリアに対する作用	185
名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野 錫村 明生, 他	
52. 炎症性筋疾患における樹状細胞の関与	188
新潟大学脳研究所神経内科 田中 恵子, 他	
53. 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 (続報)	192
国立療養所宮城病院臨床研究部 / 神経内科 久永 欣哉, 他	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	199
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

I. 総括研究報告

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

研究要旨

本研究班は、新たな構成で平成8年度に発足し、3年単位2期目の発足後6年目にあたる。この最終年度の13年度の研究では、最終年度にふさわしい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確実となったこと、2)多発性硬化症の治療法がさらに前進したこと、3)4年越しのプロジェクト研究であった 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ならびに本邦における実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⁺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。

分担研究者名

糸山泰人（東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学：教授）、吉良潤一（九州大学大学院医学研究院：教授）、斎田孝彦（国立療養所宇多野病院：院長）、田平武（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部：部長）、有村公良（鹿児島大学医学部第三内科：助教授）、出雲周二（鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター：教授）、大野良三（埼玉医科大学医学部神経内科：教授）、梶龍兒（徳島大学医学部附属病院神経内科：教授）、菊地誠志（北海道大学大学院医学

研究科神経内科学：助手）、楠進（東京大学医学部附属病院神経内科：講師）、栗山勝（福井医科大学第二内科：教授）、郡山達男（広島大学医学部附属病院第三内科：講師）、斉藤豊和（北里大学医学部内科：助教授）、酒井宏一郎（金沢医科大学神経内科：助教授）、錫村明生（名古屋大学環境医学研究所高次神経統御部門：教授）、祖父江元（名古屋大学医学部神経内科：教授）、田中恵子（新潟大学脳研究所神経内科：助教授）、中村龍文（長崎大学大学院医学研究科、感染分子病態学：助教授）、服部孝道（千葉大学大学院医学研究院神経病態学：教

授), 原寿郎 (九州大学大学院医学研究院、成長発達医学分野小児科学・臨床免疫学・神経感染免疫: 教授), 久永欣哉 (国立療養所宮城病院神経内科・臨床研究部: 臨床研究部長), 藤井義敬 (名古屋市立大学医学部第二外科: 教授), 松尾秀徳 (国立療養所川棚病院神経内科: 神経内科医長), 水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経機能病態学: 教授), 結城伸泰 (獨協医科大学医学部神経内科: 助教授), 吉川弘明 (金沢大学保健管理センター神経内科学: 助教授), 吉野英 (国立精神・神経センター国府台病院神経内科: 医長), 高昌星 (信州大学医療技術短期大学部衛生技術学科神経内科学: 教授), 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), 宇宿功市郎 (鹿児島大学医学部医療情報管理学・医学教育室: 助教授)

A. 研究目的

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。

B. 研究方法、研究結果、ならびに考察

研究方法として、倫理面への配慮はとくに留意した。遺伝子解析については、患者のインフォームドコンセントを文書にて取得した上で行った。以前に採取されたサンプルについても、同様にイ

ンフォームドコンセントを文書にて取得した。

1) 多発性硬化症 (MS)

斎田 (国立宇多野病院) は、国立宇多野病院で 2 年間以上診療している患者 232 人を対象に、日本で初めて多発性硬化症の病型毎の頻度と長期予後を解析した。有病率が京都市で 7-10 人/10 万人で 1970 年代に比し大幅に増加しており、男女比は 1:2.3 と特に女性患者が増えている。日本人 MS の新しい特徴として (1) 慢性進行型患者の割合が 15% で、欧米の 1/3~1/5 と少ない、(2) 新たに視神経脳幹脊髄型 MS を分類すること、が提唱された。視神経脊髄型 MS は二次性進行型にならないが、視神経脳幹脊髄型はなりうる事が明らかとなった。全体の障害度の進行速度は欧米人と同様で、慢性進行型、とりわけ初期から進行する一次進行型が速い。病巣部位による病型分類では、進行は視神経脳幹脊髄型が一番速く、次は古典型、視神経脊髄型は最も遅い。今後、自然経過症例データを多数集積することで、治療法開発に当たっての偽薬対照群を不要にできると考えられる。

多発性硬化症の疫学調査は日本では 1975 年以前に行われ、全国 10 都市で人口 10 万人あたり 0.8-4.0 人で、北の地方で高い傾向が認められたが、以来実施されていなかった。菊地 (北海道大学) は今回、人口 36 万余人の北海道十勝地区における疫学調査をおこない、31 人の患者の存在を確認した。1972 年には札幌市 1.6 人/10 万人 (1958 年)、旭川市 2.5 人/10 万人であったが、2001 年の十勝・帯広地方では粗有病率が 8.57 人/10 万人、標準化有病率は 8.77 人/10 万人であった。こうした十勝地区や京都市での患者増加の原因は、MRI などの診断技術の進歩の他、真の増加も否定し得ない。今後、他地域での研究や、10 年毎の同一地域での、同一基準での調査などが必要である。

菊地は、MS が日光の少ない高緯度地域に多く発症し、ビタミン D 投与で実験的自己免疫性脳脊

髄炎の発症が抑制されることから、昨年度、MS患者でのビタミンD受容体遺伝子多型を検討し、ApaIの多型部位で、欧米では少ないA alleleを有するMSの割合が対照群に比し有意に多いと報告した。今回は受容体の exon 2 に存在する Fok I 多型について解析し、homozygote F/F および F allele が MS 患者に多い傾向 ($p=0.064$, $p=0.057$) が認められた。これら多型が免疫機能に影響を与えている可能性があり、今後の検討が必要である。

大野(埼玉医大)は、再発寛解型MS患者7例で、免疫吸着療法の2日間施行を12-16週毎に平均10.5ヶ月の間、反復実施した。末梢血リンパ球サブセットでは施行前に比べ施行中はCD4+CD25+活性化細胞とCD4+CD29+helper inducer細胞が有意に減少し、CD3-CD16/56+のNK細胞は増加した。施行前に比べ再発回数が減少していたが、類似の臨床試験では偽薬群でも常に顕著な再発回数の減少が見られていることから、臨床の有効性を検討するためには、対照群を置いた研究が必須である。

糸山は、視神経脊髄型MS(OSMS)に関して発症5年以上にわたり視神経と脊髄病巣のみを呈した症例をpure OSMSとして10例抽出し解析した。9例は女性。6例はEDSS 1と軽症で、若年発症だった。髄液oligoclonal IgG band(OB)は全例陰性だった。DPB1*0501は重症例3例を含む6例で陽性だった。またMS患者髄液を用いて、phage display法により髄液IgGの標的抗原を検索した。その結果、Epstein-Barr virus (EBV) Zebra蛋白と相同性の高い3種の配列が持続的に検出された。GST pull down assayにより髄液OBがこれらの配列により吸着されることを2次元電気泳動法で示した。今後さらに髄液OBの認識抗原の解析が進むことが期待される。

吉良は、8名のOSMS患者血清を用いて、ヒト脊髄由来cDNAライブラリーのSEREX法による免疫スクリーニングを行い、新規自己抗原の同定

を試みた。各患者50-100万個のファージをスクリーニングし、5種の候補抗原を得た。そのうちの1つであるHSP105 α は脳に強く発現し、2重免疫染色ではニューロン・軸索・アストロサイトに発現が認められた。MS患者ではリコンビナントHSP105 α に対する血清、髄液抗体価が健常対照や変性疾患より有意に高く、かつメモリーT細胞の増殖応答が亢進していた。このことから、HSP105 α はMSの新規自己抗原と考えられた。さらに患者血清を用いた脳蛋白の2次元免疫プロッティングと質量分析により、MS患者血清がHSP60、neurofilament 66と反応すること、橋本脳症患者血清が α -enolaseと反応することをつきとめた。今後さらにMS患者の新規自己抗原の解析が進むことが期待される。

斎田は、活動期と非活動期のMS患者髄液中細胞の表面抗原をフローサイトメトリー法により、髄液中サイトカイン、ケモカインをELISA法により詳細に解析した。その結果、活動期にはCD4+CD25+T細胞の増加とIP-10の増加、及びCD8+CXCR3+T細胞の減少が認められた。CD4+CCR4+細胞はIFN- γ と正の相関を示した。CD4+CCR5+細胞(Th1)は、Th2細胞のケモカインであるMCP-1と負の相関を示した。またCD4+CD25+T細胞はIFN- γ 、IP-10と正の相関を示した。CD4+CD25+T細胞は活動期病巣の形成に関与し、一方、CD8+CXCR3+T細胞は炎症抑制的に働いている可能性が示唆された。今後、各細胞亜集団の産生するサイトカインや、それぞれの機能が解析されることが望まれる。

祖父江は、MS患者でTNF- α 3'非翻訳領域(3'-UTR)のAU-rich elementの遺伝子多型を解析した。Non-Isotopic RNase Cleavage Assay (NIRCA)法による多型のヘテロ接合体の検出に加えて、ホモ接合体も検出できる方法を新たに考案した。MSと健常対照群の間でヘテロ接合体、ホモ接合体とも頻度に差はなかった。今回の検索

では negative な結果に終わったが、今後さらに他の炎症性サイトカインも同様な 3'-UTR の AU-rich element 多型を有するので、本法により MS に関連のある遺伝子多型が発見されることが期待される。

以上の如く、本研究班では、アジア人種の MS に特有な新規自己抗原の検索、髄液細胞や OB などの免疫動態の検索、MS に関与する遺伝子多型の検索等が報告された。いずれも今後の発展が期待される研究の方向と考えられる。

多発性硬化症 (MS) の治療法としてインターフェロンβが認可され、MS の予後は改善された。しかし、インターフェロンβは MS を完治させるものではなく、また、インターフェロンβに対する non-responder もあり、問題は決して解決されていない。従って、その病態解明、新しい治療薬開発の研究は重要な課題である。本研究班では MS の新しい治療法開発に関する大変優れた研究成果が発表された。

NKT 細胞は自己免疫疾患を引き起こす T 細胞を抑制する作用、癌細胞を障害する作用があり、それを活性化することで治療に応用されると期待される。NKT 細胞を活性化する物質 (リガンド) として、これまでα-ガラクトシルセラミドが知られているが、MS の動物モデルである EAE には無効であった。しかし、今回、山村はその誘導体である OCH が経口投与で EAE を抑制することを報告した。これは MS の新規治療薬として期待される。

MS 患者の中にはインターフェロンβが無効の人があり、免疫抑制剤を使う場合にもテーラーメイド治療が必要になる。高は、骨髄障害に関する酸化ストレスを抑制する抗酸化ストレス物質 NADH デヒドロゲナーゼの遺伝子多型を解析した。その結果、MS と相関する多型が発見された。本班でもテーラーメイド治療に一歩歩み出したといえる。

EAE は中枢神経の炎症性脱髄であり、T 細胞により引き起こされる。動物が EAE から回復するとき、中枢に浸潤する T 細胞の多くがアポトーシスに陥っており、T 細胞にアポトーシスを誘導する物質は新規治療薬となりえる。田平、原はアストロサイト由来新規物質 G-7 が T 細胞アポトーシスを引き起こし、EAE を抑制することを見出した。

髄鞘の再生を促進する方法も MS の治療薬となり得る。祖父江はマウスに出現する IgM 型自己抗体が髄鞘再生を促進することを見出していた。今回、ヒト正常血中 IgM 画分にも髄鞘再生を促進する物質が含まれていることを見出した。

2) HAM・アトピー性脊髄炎

吉良より提唱されたアトピー性脊髄炎は疾患概念はさらに確固たる疾患概念として確立してきた。吉良はアトピー性脊髄炎における先行するアトピー性疾患による病像の差異を比較した。アトピー性皮膚炎が先行する群では有意に女性に多く、発症年齢は若かった。また、皮膚炎または気道アレルギーが先行する群では頸髄病変が多く、膀胱直腸障害が少なかった。生検組織を用いた活性化好酸球産物の免疫組織化学的検討では、5 例全例で T 細胞有意の細胞浸潤を認め、CD8 陽性 T 細胞優位で、活性化好酸球産物である ECP の沈着が認められた。疾患感受性遺伝子の検討では多発性硬化症で関連が認められた DRB1*1501 と DPB1*0501 の頻度は対象と有意差を認めなかった。これらの結果より、アトピー性脊髄炎は「アトピー性皮膚炎を持つ若い女性に好発する、頸髄レベルの T 細胞と好酸球浸潤を示す脊髄炎」を中核とする疾患で、「膀胱直腸障害は少なく、多発性硬化症とは異なる遺伝的背景で生じる脊髄炎」であることが浮かび上がった。

HAM の研究はこれまでの臨床像、病理像、免疫学的特徴などの研究成果をふまえ、感染している HTLV-I の動態を視野に入れた分子機構の解析

へと進んできている。

出雲は HAM 患者の末梢血リンパ球 (PBMC) 中のプロウイルス量の変動を同一患者で長期追跡し、病勢の変化と比較した。HAM 患者毎にはプロウイルス量は比較的安定していたが、一過性にプロウイルス量の上昇を示す例があり、その時点で患者は病勢の悪化を示していた。また、髄液中で細胞 100 個あたりプロウイルス量は PBMC より多く、活動期の患者でより高かった。すなわち疾患の活動性と PBMC、髄液中のプロウイルス量の上昇は相関していることを示している。また、プロウイルス量が高くなる機序として、細胞間の新たな水平感染が起こっている指標としての細胞のゲノムに組み込まれる前の非組込型プロウイルスの検出方法を開発し、患者の一部で PBMC 中に非組込型プロウイルスが存在することを確認した。このような HAM 患者の高プロウイルス量に対する宿主の免疫応答として、HTLV-I Tax 特異的 CD8 陽性 T 細胞の増加が知られているが、納は日米の遺伝的背景の異なる HLA-A2 を持つ HAM 患者群で、プロウイルス量と Tax11-19 ペプチドに対する特異的 CD8 陽性 T 細胞数を比較した。日米患者ともにプロウイルス量と HTLV-I 特異的 CD8 陽性 T 細胞数は正の相関が認められ、高プロウイルス量と高 HTLV-I 特異的 CD8 陽性細胞の同一個体内での共存は HAM に特徴的であることが明らかとなった。

HAM では IFN- γ など Th1 サイトカインの増加、すなわち Th1/Th2 バランスの Th1 への偏倚が知られている。中村はその分子機構を解析した。Th1 への分化を促す T-bet と Th2 への分化を促す GATA-3 の末梢血単核球での mRNA 発現と IFN- γ 濃度を HAM と他の神経疾患患者で比較し、HAM では T-bet/GATA-3 mRNA 発現のアンバランスが起こっていることを見出した。一方、納は IFN- γ の増加が感染細胞の増加を反映しているものかどうかを知るために、プロウイルス量が同

程度の HAM とキャリアーで Tax 発現細胞あたりの IFN- γ 産生細胞の割合を比較した。HAM では IFN- γ 産生細胞が多く、それは Tax 発現細胞、すなわち HTLV-I 感染細胞での IFN- γ 産生細胞の割合の増加によることを見出した。

HAM はごく一部の HTLV-I 感染者にのみ発症し、発症に関連する要因として HLA 遺伝子などいくつかの宿主要因が関与していること宇宿は報告してきている。この宿主要因についても HTLV-I プロウイルス量との関連が明らかとなった。宇宿らは統計学的手法を用いて HTLV-I プロウイルス量 2% を境に、HLA-DRB1*0101 や HLA-A*02、HLA-B*54 の HAM 発症への関与の程度が大きく変わることを示した。また、梶はサイトカイン/ケモカインの遺伝子多型検索により、LT- α 、TNFR-II、IL-6 の多型で偏りを見出し、LT- α では分泌低下型のアリルが HAM で増加していた。一方 LT- α 、MCP-1 の分泌亢進型アリルを併せ持つ健常キャリアーでは HTLV-I プロウイルス量が増加する傾向が認められた。これらの結果は HAM 発症に関与する種々の宿主要因は HTLV-I プロウイルス量と関連してその効果を発揮していることを示しており、今後これら多数の内的外的要因がどのようなメカニズムで HAM の発症に関わっているのかについての解析が必要である。一方、内的外的要因の有無とプロウイルス量をもとに重回帰分析を行うことにより HAM 発症予測が可能であることが示され、新たな要因の追加はより精度の高い発症予測につながることを期待される。

3) 傍腫瘍性神経症候群

栗山は小脳失調、痴呆を呈した 60 歳、女性の悪性リンパ腫患者の報告を行った。患者血清中に大脳白質、灰白質、小脳の 60kDa の蛋白と特異的に結合するバンドを見出し、検討の結果 collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) の可能性

を指摘した。本症例そのものは前頭葉に腫瘤を認め、患者血清による免疫染色も神経組織ではなく血管をよく認識するなど解決すべき問題も多いが、近年、CRMP-3に対する自己抗体を有する傍腫瘍神経症候群が報告されており今後の発展が期待される。

酒井は、傍腫瘍性小脳変性症において Yo 抗体の認識する神経抗原である PCD17 (cdr2)の機能を解明するために two-hybrid 法による結合蛋白の同定を報告した。その結果 PCD17 と leucine zipper を介して結合する MRG X を得ることができた。MRG X 遺伝子を培養細胞に過剰発現させるとアポトーシス様の核の形態変化を伴って細胞死に至ったが、PCD17 遺伝子と共発現させるとこの核の形態変化と細胞死が抑制されることが明らかとなった。また、これには単独では細胞質内に局在する PCD17 が MRG X と結合し核に移行することが伴っていた。PCD17 は MRG X と結合することにより MRG X の増殖調節活性を抑制しているものと思われた。

田中は細胞障害性 T 細胞活性の増強法について報告した。まず、マウス骨髄細胞の培養上に GM-CSF と IL-4 を加えて樹状細胞を誘導し、さらに CD40 リガンドを導入したアデノウイルスを感染させ抗原提示能を強化した。Yo 抗原ペプチドで免疫したマウスのリンパ節細胞を採取して CD8+T 細胞を精製し、マウス線維芽細胞などを標的細胞として CTL 活性を計測した。その結果、Yo 抗原ペプチドを作用させた CD40 リガンド強化樹状細胞を投与したマウスの CTL 活性が軽度ながら増強されることが見出された。今後よりよい条件を見つけることでさらなる増強が得られることが期待される。また、マウス胎児脳由来の培養神経細胞にインターフェロン γ にて MHC クラス I を誘導した上で、Yo 蛋白由来ペプチド特異的に誘導された CD8+T 細胞を添加すると、T 細胞に取り囲まれた神経細胞がやがて消滅する現象が

観察され、細胞障害活性によるものと推定された。

有村は Guillain-Barré 症候群(GBS)に IgM 抗 VGKC 抗体がまれならず認められることが報告した。38例の GBS 患者のうち8例で高力価の IgM 抗 VGKC 抗体が検出され、そのうち6例では強いじんじん感などの感覚障害を認め、7例では感覚神経伝導検査で障害が認められた。8例中4例は脱髄型で残りは分類不能であったが軸索障害型は存在せず、抗ガングリオシド抗体は3例でのみ陽性であった。したがって、GBS の約 20%には抗ガングリオシド抗体の有無には関係なく IgM 抗 VGKC 抗体が存在し感覚障害と関連しているものと思われた。

本年度も、新しい抗神経抗体の示唆、抗原蛋白との新規結合蛋白の発見、細胞障害性 T 細胞活性の増強法、そして GBS における感覚障害に関連すると思われる IgM 抗 VGCK 抗体の発見など多くの業績が発表され、傍腫瘍神経症候群の研究も着実に進んでいることが伺われた。

4) Guillain-Barré 症候群 (GBS)

結城は、Guillain-Barré 症候群 (GBS) の初診から治療までの経緯をアンケート調査した結果を報告した。GBS では初診科は内科(神経内科を含む)が多く、次いで整形外科、脳神経外科の順であった。一方 GBS の亜型のフィッシャー症候群では、内科・眼科・脳神経外科の順であった。神経内科以外の科に対しても、GBS という疾患やそれについての最近の研究の進歩についてよく知ってもらうことにより、早期診断および早期の治療開始が期待される。また治療法としては、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が GBS に対して保険適応となって以来、治療の主体は IVIg となっていることが示された。

同じく結城は、ウサギをウシ脳ガングリオシドおよび GM1 で感作して、軸索障害型運動ニューロパチーの作成を報告していたが、本年度はその

モデル(抗原としてウシ脳ガングリオシドを用いたもの)についてIVIgの有効性を検討した。その結果IVIg群では生食投与群に比較して、一定のレベルまでに回復する期間と回復率において有意に良い結果が得られた。IVIgはGBSに有効であることが確立しているが、そのメカニズムはよくわかっていない。今後このモデルを用いて、IVIgの作用機序が解明され、さらに免疫グロブリンのどの部位が治療効果をもつのかなどが検討されて、新たな治療法の開発につながる可能性がある。またウシ脳ガングリオシドを抗原として用いていることから、抗GM1抗体以外にも個体ごとにいろいろの抗体が上昇している可能性があるが、上昇する抗体のパターンと治療効果の関連なども解明されることが期待される。

GBSは急性単相性の疾患であるが、急性期には呼吸筋麻痺をきたし人工呼吸器による管理が必要になることもあり、そのような症例の多面的な検討は重要である。楠は人工呼吸器による管理を要したGBSについて検討した。その結果人工呼吸器を要した症例ではそうでない例と比較して外眼筋麻痺や顔面神経麻痺を高頻度にきたし、抗ガングリオシド抗体の検討では抗GQ1bおよび抗GT1a IgG抗体を伴うことが多いという結果であった。抗GQ1b/GT1a抗体は外眼筋麻痺に伴って上昇したもので、呼吸筋麻痺の病態には関連ないかも知れない。またフィッシャー症候群では大部分の例で抗GQ1b/GT1a抗体の上昇がみられるが、呼吸筋麻痺はまれである。しかしマウスの横隔神経・横隔膜標本を用いた実験により、神経筋接合部の伝達物質の放出阻害が報告されており、抗GQ1b/GT1a抗体が呼吸筋麻痺の発症に関連するかどうかは、今後さらに検討する必要があると考えられる。

GalNAc-GD1aはGBS血中抗体の標的抗原のひとつであり、GalNAc-GD1aを特異的に認識する抗体上昇例は、純粋運動型GBSに関連するこ

とが報告されている。吉野は、生化学的分析によりヒトおよびウシにおいてGalNAc-GD1aが後根に比較して前根に多く含まれること、さらに抗GalNAc-GD1a抗体により免疫組織化学的にヒトの運動神経が染色されることを報告していた。今年度はラットの組織について、GalNAc-GD1aに特異的に反応する抗体をもつ患者血清を用いて免疫組織染色を行ったところ、脊髄の運動ニューロンと前根の軸索の染色がみられたが後根では少数の軸索に染色がみられるのみという結果が得られた。GalNAc-GD1aについては、ヒトの前根、筋内神経および後根の小径線維の軸索周囲に局在するという報告もある。抗GalNAc-GD1a抗体は臨床病型と比較的よく対応する抗体であり、抗原の局在は重要な点であることから、さらなる知見の集積が重要である。

GBS急性期血清中に検出される抗ガングリオシド抗体のうち、IgG抗GM1抗体は最も陽性率が高く、発症への関与が示唆されている。IgM M蛋白を伴うニューロパチーのIgMモノクローナル抗体がガングリオシドとリン脂質とで形成されるエピトープと強く反応する。そうした米国の研究にヒントを得て、楠は急性期GBS患者の血清IgG抗GM1抗体でも同様の現象がみられることを見出した。IgG抗GM1抗体陽性GBSのIgG抗体活性は、GM1単独よりGM1とリン脂質で形成されるエピトープと強く反応する例が多く、IgG抗GM1陰性GBSでもこの2つが形成するエピトープに反応する例がみられた。細胞膜上ではガングリオシドはリン脂質と共存している。したがって、ガングリオシドのみを認識する抗体と比べて、ガングリオシドとリン脂質により形成されるエピトープを認識する抗体のほうが、生体内では自己抗体とより強い結合性を持つ可能性がある。これは発症機序を考えるうえでも検査の感度を上げるうえでも重要な発見である。

GBSやフィッシャー症候群、ビッカースタッフ

型脳幹脳炎では患者血清中に抗グングリオシド抗体が高頻度に出現する。したがって、血清抗グングリオシド抗体の検出は GBS およびその類縁疾患である可能性を示唆し、補助診断マーカーとしての価値は極めて高い。さらに、これらの疾患では、早期治療により経過の短縮や後遺症の軽減に役立つ。現在用いられている ELISA や薄層クロマトグラフィー免疫染色では、結果を得るまで最短 2 日を要する。これに対し、ラテックス凝集反応による抗グングリオシド抗体検出法は、ラテックスビーズを用意しておけば、数分で結果を得ることができる。最近、ラテックス凝集反応を用いた血清 GM1 抗体迅速測定法が米国のグループから報告された。斎藤は、この方法を一部改変し、血清抗 GM1、抗 GD1b、抗 GM2、抗 GQ1b 抗体迅速測定法の有用性について検討した。ELISA に比してラテックス凝集法の検出感度は低かったが、有用なスクリーニング検査法としての可能性が示された。

免疫性末梢神経疾患成立の第一歩は、免疫グロブリンあるいはリンパ球、マクロファージなどが、血液神経関門を越えて末梢神経内へ侵入することである。近年、GBS などの免疫性末梢神経疾患の病因論において、糖脂質を認識する抗体の意義が論じられている。免疫グロブリンをはじめとする高分子物質が血液神経関門を越えて末梢神経実質に到達する機序については十分に解明されていない。水澤は、ヒト血液神経関門の *in vitro* モデルとして、ヒト末梢神経神経内微小血管由来内皮細胞 (PnMEC) の純粋培養を試み、3 種類の cell line を確立した。ヒト細胞系の確立は、実験系での種差による細胞反応性の問題を解決できる他、ヒト蛋白を対象に作製された各種 blocking antibody が使用可能になるなど、血液神経関門の分子細胞学的研究を行ううえで不可欠である。したがって、本細胞系の純粋培養法は大きな意義を持つであろう。

GBS は、病理学的・電気生理学的所見から脱髄型(AIDP)と軸索型(AMAN)に大別される。臨床では神経伝導検査に基づいた電気診断により分類されるが、AMAN 患者の 20-30%において、一部の神経に脱髄様の伝導異常が混在することが報告されている。その解釈のひとつに、抗グングリオシド抗体などの液性因子により Na チャネルなどが抑制されて伝導遅延や伝導ブロックなどが生じている可能性があげられる。服部は、英国の Bostock により開発された multiple excitability measures と呼ばれる軸索機能検査法を用いて、非侵襲的に AMAN と AIDP 患者の Na と K イオンのコンダクタンスや軸索特性を比較した。AMAN では、運動神経の軸索変性に加えて Na チャネルの機能異常が存在する可能性があり、軸索特性の変化は AIDP と異なっていた。軸索機能の違いを短時間で推定し、両疾患の病態生理の違いを明らかにした先進的な研究である。

5) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) は、近年免疫グロブリン療法の導入、Charcot-Marie-Tooth 病のモデル動物における CIDP 類似の末梢神経病変などの知見から、新たな研究のターゲットとなっている。急性炎症性脱髄性ニューロパチー (AIDP) での末梢神経組織病変は、検索対照が感覚神経 (腓腹神経) でもあり、また感覚障害が臨床的にも少ないこと等の理由により、積極的に施行されておらず、また病変も比較的軽度であり、AIDP の診断的価値としては電気生理学的検索ほど重要視されていないのが現状である。これに比して、CIDP は純粋運動障害型もあるが、多くは運動と感覚障害の両面を有している。したがって、AIDP よりも末梢神経生検での病理像の変化をとらえやすい。マクロファージの浸潤が活動期 (再燃、再発時) にみられ、クロファージに関連した脱髄が特徴的な所見とさ

れている。最近、ケモカインの一種で、マクロファージの遊走を促進する因子である monocytechemotactic protein-1 (MCP-1) は多発性硬化症の病変形成にも重要な役割を果たしているが、免疫グロブリン (IVIg) 療法に反応した CIDP 例で MCP-1 の血清中に上昇が見られたとの報告がある。郡山は、6 例の CIDP で生検腓腹神経下で MCP-1 の病変部位での産生を検討したが、MCP-1 陽性細胞と CD68 細胞 (マクロファージのマーカー) を同時に観察した。慢性炎症性脱髄、髄鞘再生に関与している可能性を推測している。常に CIDP では炎症に関与する T 細胞の神経組織内存在も報告されており、今後どのような機序でこれらが活性化するかを検討する必要がある。

CIDP ではその発症機序に Th1 系の関与が指摘されているが、IVIg 療法で Th1 系が一過性に不活化されたとの報告がある。郡山は CIDP 例で IVIg 療法前後での TNF- α (Th1 系)、IL-4 (Th2 系) を測定したが、IVIg 療法により Th1 系に対する一過性の誘導、抑制のみでなく、Th2 系の抑制もみられた。この結果から CIDP に対する IVIg 療法では Th1、Th2 系の両方が関与していることを示した。IVIg が AIDP、CIDP にどのように作用しているかはさらに今後の検討課題である。

CIDP の垂型の代表的なものに IgM-M 蛋白血症性ニューロパチーがある。中年以降の男性に多く発症し、深部感覚障害を有意とする失調性感覚性ニューロパチーであるが、約半数に IgM 抗 MAG 抗体が検出されるが、各種治療に反応しにくい難治性のニューロパチーである。抗 MAG 抗体価は必ずしも重症度と相関しない報告、治療効果に相関したとの報告もあるが、同一例で長期にわたり臨床症状と血清抗 MAG 抗体価、血清 IgM の変化をみた報告はきわめて少ない。斉藤は、これらの血清抗 MAG 抗体、血清 IgM の変化を測定し治療効果の指標となり得るかを検討した。その

結果、7 例中 2 例で中等度以上の改善をしめしたが、抗 MAG 抗体とは臨床症状の経過とは無関係に推移し、抗体価の増減は症状の変動を反映しないことがあきらかとなった。一部の症例では経過と共に抗 MAG 抗体を測定することが予後経過をみるのに有用である可能性を示唆した。なお抗 MAG 抗体は血清 IgM 値とほぼ同様に変動しており、IgM 値の測定で抗 MAG 抗体に代用できることを推測した。

多巣性運動ニューロパチー (MMN) では筋疲労減少がみられ、Na-K ポンプの活性化が原因とされている動的伝導ブロックにより、軸索膜の過分極がおこることを梶は報告したが、さらに slow K チャンネルの活性化で起こる筋疲労減少を初めて報告した。感覚神経では非不活性化 Na チャンネルが多く、Inward Rectifier に富むために過分極が起こりにくい。このために感覚神経と運動神経障害の解離が物理、化学的性状で説明できるとした。

6) 重症筋無力症

服部は本年度本研究班施設にて行った 506 例の MG 治療の現況についてアンケート調査の結果をまとめた。その結果、患者背景は男女比が 175 例対 331 例(1:1.9)で、平均発症年齢は男性 41.5 歳、女性 40.7 歳であり、過去の本邦の調査結果と差がなかった。治療内容は、抗 ChE 薬が病型を問わず広範に使用されており、胸腺摘除術は全身型において原則的に施行されており、術前後にステロイド薬が使用されている症例が多く、免疫抑制薬は術後のみに使用されていた。術後増悪は術前にステロイド使用群で 15.1%に、術前ステロイド非使用群で 25.3%と、非使用群で多かった。なお、ステロイド薬の副作用は 42.2%とかなり多くの患者に認められた。治療結果は、十数年前の全国調査結果と比べると、明らかに改善しており、これはステロイド薬や単純血漿交換療法、二重膜濾過法、免疫吸着法、などのいわゆる免疫抑制治療がより

多く積極的に行なわれるようになったためと考えられた。水澤は、術前ステロイド薬を用いず拡大胸腺摘除術が施行された重症筋無力症の自験例の25例（男性10例、女性15例、胸腺腫15例を含み、発症から手術まで平均15ヶ月、MGFAの臨床分類で全例II度以上であり、III度が14例、IV度が1例、V度が1例）の成績をまとめて報告した。その結果、術後クレーゼをきたしたものが3例に認められたが、術後1年のMGFAは0度（無症状）が4例、I度が13例、II度が5例、III度が2例で、IV度以上がなく、術後5年では0度が7例、I度が7例、II度が2例、III度が1例と、ほぼ全例が良く改善した。前述の服部らの報告の如く、胸腺摘除術前にステロイド薬を使用した方が良いとする意見もあるが、ステロイドを用いなくてもこのように良好な治療成績が得られることを示した点で価値ある報告と思われた。

中村は seronegative MG（血清抗アセチルコリン受容体が検出されないMG）の病態機序に関与すると思われる筋特異的チロシンキナーゼ抗体（muscle specific tyrosine kinase, MuSK）について検討した。その結果、seronegative MG14例中3例で抗 MuSK 抗体が陽性であり、3例とも Osserman 分類 IIb に分類され、球麻痺や呼吸不全を合併していた。抗 MuSK 抗体が補体介在性に運動終板を破壊し、アセチルコリン受容体の数を減少させてMGを発症する可能性を示唆し、臨床的に球麻痺や呼吸不全を合併する病態と関連していると考えた。このように抗 MuSK 抗体測定が seronegative MG の診断に有用であることを示した点で、MG の10-20%にみられる seronegative MG についての有用な研究であり、今後の研究の発展が大いに望まれるものと評価できる。

自己免疫性疾患であるMGの病態形成過程における胸腺での自己反応性 T cell の negative selection の異常をさぐる第一歩として、藤井は、まずその negative selection の apoptosis の分子

機構が検討した。ここでの apoptosis には caspase 3 を介する機構と、それとは独立した AIF (apoptosis inducing factor) を介した機構も関与していることが示唆された。上記2機構のいずれの異常がMGを惹起させるのか、今後の展開が楽しみである。

松尾は、アセチルコリン受容体(AChR)を発現している胸腺 myoid cell のMGにおける autosenitization に対する役割の検討を行い、myoid cell は AChR 抗体を誘導する抗原性は保有するものの、実際の患者さんにおいて胸腺内で抗原のソースとして病因に関与している可能性が少ないことが示され、本疾患の病態の複雑差を示していた。

吉川はMGの病態継続のための各リンパ器官の関与の程度を検討した報告もなされた。AChR 抗体産生量は、骨髄、胸腺、PBMC ともに大きな隔たりは無く、また疾患発症初期より既にPBMCのAChR 抗体産生能が高く、かつそれは胸腺摘出術後9ヶ月になって初めて低下していることから、現在、全身型MG患者の治療として施行されている胸腺摘出術に加えて、さらに全身のリンパ器官におけるAChR 抗体産生を抑える免疫療法の追加の重要性が強調され、今後の治療の目標として新たな知見の提出だと考えられた。

MG患者の病態をTh1/Th2バランスの面からとらえることを目的とし、ケモカインレセプターの発現を観察した報告もなされた。MG患者抹消血リンパ球ではケモカインシグナルがTh2優位にシフトしてはいるものの、胸腺細胞CD4+CD8⁻ single positive (SP) T cell ではTh2系シグナル(CCR3, CCR4)、Th1系シグナル(CCR5, CXCR3)とも正常胸腺と比較し発現が増強しており、シグナル伝達系が活性化されていることが示された。またリンパ球ホーミングに重要と考えられているCCR7の発現は著明に亢進しており、MG胸腺内naive T、central memory T細胞の増加を反映し

ていることが考えられている。今後ケモカインの面からの解明が期待される。

Lambert-Eaton 筋無力症候群(LEMS)の病因として抗 P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル(VGCC)抗体が知られているが、今回は、吉川により実際に疾患形成に重要と考えられている神経筋接合部の伝達物質放出に関係する P 型 VGCC に親和性の強い ω -アガトキシン VIIA (ATx) を用いた抗体の検出が試みられている。Q 型 VGCC 抗体陰性の LEMS 患者の中に、P 型 VGCC 抗体陽性のものが存在し、両タイプの VGCC の病態への関与、病態発症機序の解明に役立つものと考えられた。

7) その他

橋本脳症の病因には免疫機序の関与が考えられています。栗山は橋本脳症の患者血清中にヒト灰白質ホモジェネートの 48kD の蛋白に反応する抗体を検出している。この抗体の対応抗原を二次元電気泳動法と蛋白フィンガープリント法により α -enolase と同定し、病態の解明の期待が持たれる。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)発症は麻疹ウイルス側の要因と宿主側の要因が考えられているが、原は宿主側の要因に研究のフォーカスを合わせている。MxA は 1 型インターフェロン(インターフェロン α および β) に誘導されて細胞質に発現し、麻疹ウイルスのような RNA ウイルスの増殖を抑制することが知られている。今回彼らは MxA 遺伝子のプロモーター領域の多型の解析を行い、-88G/T 多型において SSPE 群では T/T の比率が有意に高いことを明らかにした。これは T アレルが G アレルよりもインターフェロンでよく刺激され、MxA をより多く発現し、麻疹ウイルスの感染細胞内での増殖が抑制され、抗原提示が減少し、ひいては感染細胞が生体にて排除されずに持続することがその病態として考えられる。

発熱と浮腫性紅斑を主徴とする Sweet 病はベーチェット病と類似するが HLA-B54 を高頻度を持つ特徴がある。久永は神経症状を伴った Sweet 病を経験し、神経ベーチェット病より予後が良く、独立した疾患概念をもつものではないかと考えている。今回文献で報告されている 15 例を集め、その独立性を提唱し、さらに多くの症例を集め、病態を解明するために全国調査を班の一つの活動として計画している。今後の発展が望まれる分野である。

有村は Crow-Fukase 症候群において血清 VEGF (vascular endothelial growth factor) が著明に増加していることは病態に関係する重要な変化として注目してきた。今回多くの病態解明研究のまとめが行われ、その中でも血清 VEGF の高値と末梢血血小板数の増加は相関することと血小板由来の VEGF は局所で内皮細胞増殖活性を高めることが報告された。ひいては、これらの変化は血管透過性の亢進、血管新生、凝固、炎症、血管修復などの生理活性を過剰発現させるものと推測される。また、Crow-Fukase 症候群における末梢神経病変の病態との関係においては VEGF の刺激により、そのレセプターを介し、血清中のマトリックスメタロプロティナーゼ MMP-1、2、3 および MMP-9 を高値に誘導し、それが Blood nerve barrier の透過性を亢進し、神経内鞘、特に神経根で脱髄を引き起こさないかと考えられている。

錫村は、中枢神経系における CX3C ケモカインファミリーのフラクタルカインの産生とその作用を検索したフラクタルカインは当初、神経細胞が産生し、ミクログリアにその受容体があることから、神経細胞が自己の障害を防ぐためにミクログリアを引き寄せる作用が想定されている。病態においては実験的アレルギー性脳脊髄炎、HIV 痴呆などで Upregulation されることが知られており、病態の修復にも関与すると考えられている。今回

の検討で、神経細胞、ミクログリア、アストロサイトがフラクタルカインを産生すること、すべての細胞に受容体があることが明らかになり、より広範な神経系での機能が推測された。フラクタルカインの作用として、これが TNF や NO の産生を抑制すること、神経細胞、ミクログリアの細胞死(アポトーシス)を抑制することから、病態において、神経系の細胞を保護する役割が示唆された。

田中は自己免疫性筋炎や筋サルコイドーシス患者の末梢血で減少しているインターフェロン α 産生細胞の動態を検索し、これらの細胞が病変組織に移行していることを示した。インターフェロン α で樹状細胞が分化誘導されること、インターフェロン α 治療で炎症性筋疾患や筋サルコイドーシスが惹起されることが示されていることから、インターフェロン α 産生細胞の集積が炎症性筋疾患やサルコイドーシスの肉芽腫形成の病態に関連している可能性を示唆した。また、同時にプラズマ細胞由来の樹状細胞の動態も検索し、これらの細胞も病変部位に集積することを明らかにした。いずれの細胞も抗原提示細胞として働きうる細胞であり、今後、抗原提示がどこで行われているかという問題にアプローチする際にも有用な知見となると考えられた

久永は、昨年に引き続きパーキンソン病患者の末梢血に存在する CD4 bright+ CD8 dull+ Tリンパ球の解析を行い、これらの細胞群が IFN- γ 陽性、IL-4陰性の T helper 1 であることを示した。これらの細胞は Fas や HLA-DR も陽性であることから、通常のダブルポジティブ細胞とは異なった、免疫活性をもった一群の細胞であることが示唆された。この一群の T細胞亜群がパーキンソン病に特異的に出現することから、パーキンソン病の病態に直接関与している可能性が示唆された。彼らは同時にパーキンソン病の早期発病との相関が指摘されている IL-1 α プロモーター領域の多型と CD4 bright+ CD8 dull+ Tリンパ球の割合との相

関も調べたが、これについては相関が見られなかった。

C. 結論

本年、13年度の研究では、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確実となったこと、2)多発性硬化症の治療法がさらに前進したこと、3)4年越しのプロジェクト研究であった 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ならびに本邦における実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⁺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。

D. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

E. 研究発表

各分担研究者のものはそれぞれの分担研究報告書に、全体をまとめたものは「研究成果の刊行に関する一覧表」に記す。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

本年度においては特に無し。