

## 結 論

抗ウイルス蛋白 MxA 遺伝子のプロモータ領域における-88G/T 多型において SSPE 群では T アレルの比率が有意に高く、ホモ接合者の割合が有意に高いことが示された。

MxA 遺伝子は SSPE の病態に関わる新たな宿主側の遺伝的要因であり、IL-4 遺伝子、IRF-1 遺伝子と並ぶ SSPE における疾患感受性遺伝子の一つと考えられる。

## 文 献

1) Hara T, et al: Measles virus-specific T helper 1/ T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 6:121-126, 2000

2) Inoue T, et al: Contribution of the interleukin-4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*, in press.

3) Kusahara K, et al: Analysis of measles virus-binding sites of CD46 gene in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis* 181:1447-1449, 2000

4) Schneider-Schaulies S, et al: Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J Virol* 68:6910-6917, 1994

5) Schneider-Schaulies J, et al: Measles virus in the CNS: the role of viral and host factors for the establishment and maintenance of a persistent infection. *J Neurovirol* 5:613-622, 1999

表. SSPE患者および対照群の MxA遺伝子プロモーター領域における -88 G/T多型

MxA promoter SNP at nt -88	Healthy controls(%) (n=90)	SSPE patients(%) (n=40)	P value
<i>Genotype</i>			
GG	48 (53)	16 (40)	0.143
GT	37 (41)	14 (35)	0.604
TT	5 ( 6)	10 (25)	0.003 *
<i>Allele Frequency</i>			
G	133 (74)	46 (58)	0.008
T	47 (26)	34 (42)	

P values were calculated by chi square test with a 2×2 contingency table.

\* Fisher's exact probability test

## 「神経 Sweet 病」に関する全国調査について

分担研究者 久永 欣哉  
(国立療養所宮城病院臨床研究部/神経内科)

### 研究要旨

発熱、浮腫性紅斑などを呈する全身性炎症性疾患である Sweet 病において神経症状（脳炎）を呈する症例があり、紅斑、脳炎ともにステロイドに対する反応が良好であることより、これを神経 Sweet 病という一つの疾患単位として、類似疾患である神経 Behçet 病と区別しうるかどうかを検討している。そこで、全国主要病院・施設の神経内科に調査票を送付し、最近 10 年間に神経 Behçet 病または類似疾患と診断された症例の数、及びそのうちの Sweet 病様の皮膚症状（浮腫性紅斑）を呈した症例、または HLA 検索において Sweet 病で頻度の高い B54 を示した症例の数を調査している。現在、約 80 施設より回答を得て、該当する症例は 24 例あり、詳細な調査票を送付予定である。今後は皮膚科、眼科の協力も頂いて症例を蓄積し、疾患としての確立をめざしたい。

# 「神経 Sweet 病」に関する全国調査について

久永 欣哉<sup>1)</sup>、糸山 泰人<sup>2)</sup>、岩崎 祐三<sup>1)</sup>

## 疾患の概要

Sweet 病は acute febrile neutrophilic dermatosis と呼ばれ、発熱、浮腫性紅斑などを呈する全身性炎症性疾患である。浮腫性紅斑（図 1）は圧痛を伴い、顔、頸部、体幹上半分、四肢に好発し、皮膚生検にて血管炎を伴わない好中球の浸潤を認めることが特徴である。良好な経過をとるが、ステロイド（プレドニゾン 10-30 mg/d）やヨードカリがさらに治癒を促進し、通常瘢痕を残さず治癒する。原因は不明だが、好中球の chemotaxis の異常亢進が示唆され、granulocyte colony-stimulating factor、tumor necrosis factor- $\alpha$ 、interleukin-6 などのサイトカインの関与が考えられている。口腔内アフタ、陰部潰瘍を伴うこともあり Behçet 病に類似した何らかの hypersensitivity の状態にある浸出性炎症性疾患と考えられているが、Behçet 病と相関する HLA-B51 ではなく B54 と相関する。B51 の頻度は対照が約 17% であるのに対し Behçet 病では約 50%、Sweet 病では 18%、B54 は対照が約 14% であるのに対し Behçet 病では 3%、Sweet 病では 48% と報告されており、両疾患の独立性が示唆されている。

神経症状を合併する場合は神経 Behçet 病（neuro-Behçet disease）と症状や脳画像所見（図 2）が類似するが、予後が良好でステロイドにも反応が良い。現在、検索し得た限りでは、神経症状を伴った Sweet 病の症例は 15 例報告されている（表 1）。男女比は 9:6 でやや男性に多い。Sweet 病の発症年齢は生後 7 週から 70 歳と幅広く、平均は 37.1 歳、神経症状の発症は 11 例が皮膚症状発症と同時期に出現、3 例が 7 年、10 年、および 22 年遅れて出現、1 例は皮膚症状発症より 8 年先行している。中枢神経症状としては意識障害、記憶障害、眼球運動障害、構音障害、失調症状、片麻痺などが多い。ぶどう膜炎などの眼症状の合併は少ない。また画像検査では基底核、脳幹に異常所見がみられる例が多い。HLA は検索された 8 例中、Sweet 病で頻度の高

い B54 を示した例が 6 例、B51 を示した例が 4 例で、うち 2 例が B51 と B54 の両方を示している。治療はほとんどの症例でステロイドが使用されており、皮膚症状、中枢神経症状とも良好な経過を示している。ステロイドの効果が乏しかったのは 1 例で、HLA は B51 を示している。

神経 Behçet 病では中枢神経症状の程度はさまざまの後遺症が目立たない症例から寝たきりになる症例もあり、全例を同一の病態として説明できるかどうかは定かでない。そこで Sweet 病にみられる中枢神経症状を考えた場合、特に HLA-B54 を示した症例では、ほとんどで皮膚症状と同様に中枢神経症状も経過が概して良好であり、自験例では頭部 MRI 信号異常域もおおむね消失している。これらの点を考慮すると、Sweet 病にみられる中枢神経障害はその皮膚障害と同様に、Behçet 病とは異なった病態である可能性があり、むしろ神経 Sweet 病（neuro-Sweet disease）として従来の神経 Behçet 病と区別できる可能性があると考えられ、今後、臨床例や剖検例などを集積してさらに検討していく必要がある。このことは治療法を選択する際にも重要な鑑別になるであろうと思われる。

## 全国調査の概要

1. 全国主要病院・施設の神経内科に調査票を送付し以下を調査する。

(1) 最近 10 年間に神経 Behçet 病または類似疾患と診断された症例の数

(2) そのうち、Sweet 病様の皮膚症状（浮腫性紅斑）を呈した症例、または HLA 検索で B54 を示した症例の数

2. 全国主要病院・施設の皮膚科にも、Sweet 病の症例数と神経症状の有無につき、調査票を送付して問い合わせる。

3. 全国主要病院・施設の眼科にも、Behçet 病の症例数と Sweet 病皮疹の有無につき、調査票を送付して問い合わせる。

上記 1. は既に調査を開始しており、神経 Sweet 病に

1) 国立療養所 宮城病院 臨床研究部/神経内科

2) 東北大学大学院 神経内科学分野

表1 神経症状を伴った Sweet 病の症例（文献2より）

	性	発症年齢			神経症状	眼症状	脳画像の 病巣所見	HLA	治療	予後
		S	B	N						
1	女	31	31	38	失明当識、錐体路症状	なし	?	?	ステロイド	良好
2	男	36	?	46	痴呆、うつ、てんかん ミオクローヌス	なし	びまん性萎縮	?	なし	良好
3	女	13	?	35	痴呆、言語障害 平衡機能障害	なし	?	?	?	?
4	女	29	29	29	痴呆、うつ、失調 構音障害、片麻痺	なし	脳幹、小脳	B51	ステロイド	良好
5	男	47	?	47	痴呆、眼球運動障害 失調、錐体路症状	なし	基底核、脳幹	B54	ステロイド	良好
6	女	70	?	70	髄膜炎	なし	?	?	ステロイド	良好
7	男	1>	?	1>	髄膜炎	なし	?	?	ステロイド	良好
8	男	30	30	30	嗜眠、複視 顔面麻痺、構音障害 失調、片麻痺	なし	異常なし	B51	ステロイド	良好
9	女	35	?	35	髄膜炎	結膜炎	?	?	?	?
10	男	69	?	69	髄膜炎、嗜眠、片麻痺	なし	異常なし	?	ステロイド	良好
11	男	42	30	34	失明当識、幻覚	なし	前頭・側頭葉	B51 B54	ステロイド NSAID	良好
12	男	32	?	32	意識障害、複視 てんかん	なし	基底核、脳幹 大脳白質	B54	ステロイド	良好
13	男	34	?	34	意識障害	ぶどう膜炎	?	B54	ステロイド	良好
14	男	32	32	32	複視、構音障害 失調、排尿障害	なし	基底核、脳幹 小脳	B54	ステロイド	良好
15	女	54	?	54	一過性ジャルゴン失語	なし	異常なし	B51 B54	NSAID	良好

S : Sweet 病様症状、B : Behçet 病様症状、N : 神経症状

NSAID : non-steroid anti-inflammatory drugs (非ステロイド系抗炎症剤)

該当すると考えられる症例の提示を頂いた施設には詳細な調査票を送付し、できるだけ多くの症例を把握して疾患としての確立をめざし、あわせて病態の解明にむけた共同研究へと発展させたい。現在、約80施設より御回答を頂き、(1) または (2) に該当する症例は24例にのぼっており、今後、詳細な検討が可能であると思われる。また類似疾患である難病の神経 Behçet 病についても、本症が分離されることにより病態がより明確になることも期待される。

### まとめ

(1) 発熱、浮腫性紅斑などを呈する全身性炎症性疾患である Sweet 病において神経症状(脳炎)を呈する症例は神経 Sweet 病として、類似疾患である神経 Behçet 病と区別しうる一つの疾患単位である可能性がある。

(2) Sweet 病と関連する HLA-B54 も手掛かりとして、全国調査を開始した。神経内科のみならず、皮膚科、眼科の協力も頂いて症例を蓄積し、疾患としての確立をめざしたい。

### 文献

1) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, Mochizuki H, Itoyama Y, and Iwasaki Y. "Neuro-Sweet disease" Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 56 : 1010-1013, 1999

2) 久永欣哉. 神経 Sweet 病 - 神経 Behçet 病の類縁疾患 -  
別冊 医学の歩み「21世紀の神経免疫学-展望」医歯薬出版、pp147-151、2001

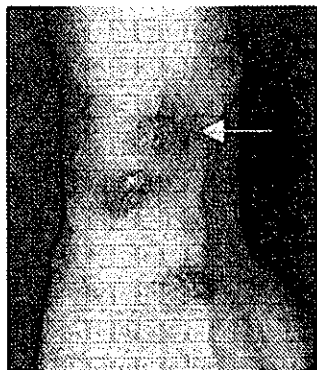


図1 Sweet 病に特徴的な浮腫性紅斑(右上肢)



図2 神経 Sweet 病の頭部 MRI T2 所見(矢印は異常高信号域を示す)

## VEGF は Crow-Fukase 症候群の病態をどこまで説明できるか？

分担研究者 有村 公良  
(鹿児島大学医学部第三内科)

### 研究要旨

今年度は、Crow-Fukase 症候群(CFS)における臨床症状と血清 VEGF の関与について多数例で検討した。310 例の正常対照者における血清 VEGF 値は、男  $235 \pm 141$  pg/ml、女  $182 \pm 111$  pg/ml であった。CFS・疑いの 60 例を対象に、VEGF 高値群 ( $>518$  pg/ml)、低値群に分類し、臨床症状との関連を検討した。その結果、両群間で polyneuropathy、臓器腫大、皮膚病変、血小板数に有意の差を認めた。また CFS の 6 主要徴候の数が増加するに従い、血清 VEGF 濃度の上昇を認めた。CFS の末梢神経障害を再現するために、ラット坐骨神経近傍の大腿二頭筋に VEGF 発現ベクターに組み込んだ human VEGF165 cDNA を筋注し、末梢神経病変の有無を検討したが、明らかな異常はなく、持続的に VEGF が高値を維持する実験系の開発が必要である。

# VEGF は Crow-Fukase 症候群の病態をどこまで説明できるか？

有村 公良<sup>1)</sup> 徳永 久理子<sup>1)</sup> 道園 久美子<sup>1)</sup> 梅原 藤雄<sup>1)</sup>  
納 光弘<sup>1)</sup> 橋口 照人<sup>2)</sup> 丸山 征郎<sup>2)</sup>

## 目 的

我々はこれまでに Crow-Fukase 症候群(CFS)において血清 VEGF (vascular endothelial growth factor) が著明に増加しており CFS の本質的病態に深く関与している可能性を報告してきた。今回、本症候群における臨床症状と血清 VEGF の関与について多数例で検討するとともに、特に VEGF と末梢神経障害の関連について検討した。

## 対象と方法

### (1)健康診断受診者における血清 VEGF 濃度

CFS の診断において、血清 VEGF の測定が重要であることは、これまでの検討で明らかになっているが、我々が測定に用いている R&D 社の ELISA キットを用いた、正常者の血清 VEGF に関するデータはこれまでなかった。今回文書で血清 VEGF の測定に同意を得た健康診断受診者 310 名で、血清 VEGF を測定し正常値(基準値)を定めた。対象は鹿児島市で特に疾病を有さず、健康診断として受診した 40 歳～60 歳の 310 名(男 233、女 77)。VEGF の測定はサンドイッチ ELISA 法(R&D 社)で行った。

### (2)CFS 患者の血清 VEGF 濃度と臨床症状

これまで、鹿児島大学医学部第三内科に CFS あるいはその疑いとして、血清 VEGF の測定を依頼された 60 例を対象とした。正常対照群男性の血清 VEGF の結果から、血清 VEGF が 518 pg/ml 以上を有意な上昇として、VEGF 高値群、低値群に分類し、記載されている臨床症状との関連を検討した。

### (3)naked VEGF DNA による末梢神経障害の作成の試み

ラット坐骨神経近傍の大腿二頭筋に VEGF

発現ベクターに組み込んだ human VEGF165 cDNA を 1 週間ごとに 2 回筋注し、注射部位の筋病理所見と末梢神経病変の有無を検討した。

## 結 果

### (1)健康診断受診者における血清 VEGF 濃度

健康診断受診者における血清 VEGF は男 235±141 pg/ml、女 182±111 pg/ml であった。血清 VEGF 値は年齢とともに増加する傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。血清 VEGF と統計学的に有意な関連を示す因子としては、(1)性別、(2)喫煙、(3)中性脂肪、(4)HDL-cholesterol、(5)BMI、(6)体脂肪率(男性)であり、測定時に留意する必要があると考えられた。

### (2)CFS 患者の血清 VEGF 濃度と臨床症状

CFS あるいはその疑いのある症例中、VEGF 高値群は 46 例(男 24、女 22、年齢 57±12 歳)、VEGF 低値群 12 例(男 8、女 4、年齢 66±11 歳)であった。VEGF 高値群の平均血清 VEGF 値は 4758±3510 pg/ml、VEGF 低値群の平均血清 VEGF 値は 160±120 pg/ml であった。VEGF 高値群と VEGF 低値群では polyneuropathy、臓器腫大、皮膚病変、血小板数で有意の差を認めた(表 1)。

M 蛋白の有無のみならず、M 蛋白の種類とも関連は認めなかった。CFS の 6 主要徴候(polyneuropathy、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白、皮膚病変、浮腫)と血清 VEGF 値の関連を見ると、主要徴候の数が増加するに従い、血清 VEGF 濃度の上昇を認めた(図 1)。

以前より血清 VEGF の起源は血小板であることを報告してきたが、今回の検討でも血小板数と血清 VEGF 値の間には有意な相関を認めた(図 2)。

<sup>1)</sup>鹿児島大学医学部第三内科

<sup>2)</sup>鹿児島大学医学部臨床検査医学講座

表 1. 血清 VEGF 高値群と低値群における CFS 主要徴候の頻度

	血清 VEGF	
	> 518 pg/ml	< 517 pg/ml
<i>polyneuropathy</i>	46/46	<i>P</i> =0.00004 8/12
蛋白細胞解離	25/25	2/2
臓器腫大	18/24	<i>P</i> =0.007 1/6
浮腫	35/35	9/9
内分泌障害	21/23	<i>P</i> =0.069 3/5
M-蛋白	22/30	<i>P</i> =0.172 5/10
<i>Skin changes</i>	30/31	<i>P</i> =0.004 5/8
血小板増多(30万/m <sup>3</sup> )	22/28	<i>P</i> =0.0001 0/7

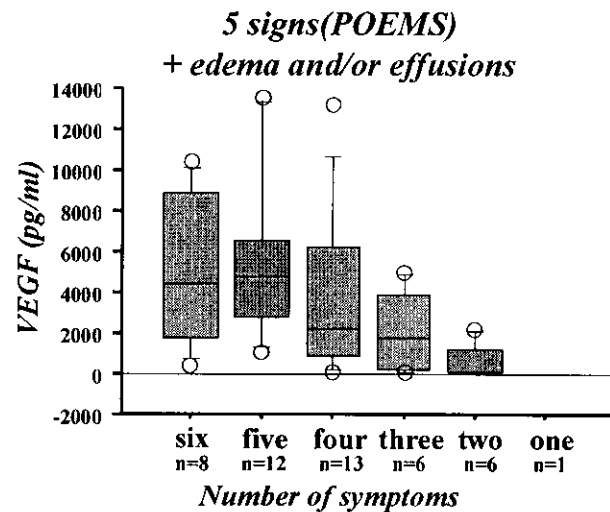


図 1. 血清 VEGF 値と CFS 主要徴候の数との関連

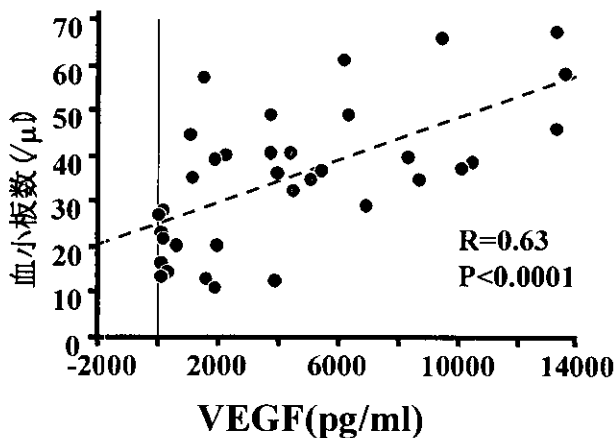


図 2. 血清 VEGF 値と血小板数の関連

(3)naked VEGF DNA による末梢神経障害の作成

VEGF 発現ベクターに組み込んだ human VEGF165 cDNA を筋注した大腿二頭筋では、軽度の浮腫が見られたが、末梢神経には異常は認められなかった。筋注したラットの血清 VEGF 濃度は測定感度以下であった。

考 察

今回、60 例という多数の CFS あるいは CFS 疑い例で、血清 VEGF 値と臨床症状の関連を検討し、CFS の特徴的臨床症状と有意な関連を示すことが明らかとなり、CFS における血清 VEGF の測定が診断に有用性であることをあらためて確認した。また今回、正常対照群での血清 VEGF 濃度を測定し、さらにそれ関連する要因についても検討したが、この結果は、今後 VEGF を用いて CFS を診断する際に考慮すべき点として重要と考えられた。昨年、VEGF 産生 glioblastoma を移植したヌードマウスの病理所見で、過剰な VEGF は浮腫、臓器腫大を起こすことを明らかにしたが、今回の臨床例の検討でもそれを裏付けた。しかし、CFS で必須の polyneuropathy はこれまでのリコンビナント VEGF の intraneural injection、VEGF 過剰産生ヌードマウスでの検討でも必ずしも再現されなかった。今回の human VEGF165 cDNA のラット坐骨神経近傍への筋注でも末梢神経病変を作成することは出来なかった。Intraneural injection では、拡散により局所の VEGF 濃度は速やかに減少すると考えられる。また今回の human VEGF165 cDNA を筋注でも血清 VEGF 濃度は測定感度以下であり、末梢神経病変を引き起こすに十分な局所の VEGF 濃度は得られなかったものと考えられる。VEGF 産生 glioblastoma を移植したヌードマウスでは、その後の血清、血漿の VEGF 濃度の測定結果がほぼ同じであったことから、高値を示した VEGF は血小板中には存在していなかったと考えられる。これまで我々が報告してきたように、局所の VEGF 濃度を高く維持するには血小板中に貯蔵され、末梢で凝固とともに放出されるような濃縮システムが存在することが必要と考えられる。VEGF により末梢神経障害が起こるか否かの検討には、血小板中に特異的 VEGF を過



剰産生させる実験系の作成が重要と考えられる。

### ま と め

CFS においては血清 VEGF が診断、治療の有効性の指標として有用であるのみならず、VEGF は CFS の特徴的臨床症状と密接な関連を有すると考えられる。VEGF による末梢神経障害の検討には、局所で持続的に高濃度の VEGF 値を維持する実験系の確立が必要である。

### 文 献

1. Watanabe O, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347:702,1996.
  2. Watanabe O, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/ vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 21(11):1390-7,1998.
  3. Hashiguchi T, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 23(7):1051-6,2000.
  4. Niimi H, et al. VEGF is causative for pulmonary hypertension in a patient with Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* 39(12):1101-4,2000.
- Michizono K, et al. Circulating levels of MMP-1, -2, -3, -9, and TIMP-1 are increased in POEMS syndrome. *Neurology* 56(6):807-10,2001.

## フラクタルカインのミクログリアに対する作用

分担研究者 錫村 明生

(名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野)

### 研究要旨

CX3C ファミリーケモカインであるフラクタルカインの中樞神経系における産生細胞を明らかにし、ミクログリアに対する作用について検討した。ミクログリア、アストロサイト、神経系細胞である neuro2a にフラクタルカインとその受容体である CX3CR1 mRNA を認め、培養上清に、フラクタルカイン蛋白を認めた。フラクタルカインは、ミクログリアの LPS 刺激による TNF- $\alpha$  産生を抑制し、LPS、IFN- $\gamma$  刺激による NO 産生をそれぞれ抑制するなど抗炎症作用をもつことが明らかになった。更に、フラクタルカインは、Fas を介したミクログリアの細胞死を抑制することからミクログリアに保護的に働いていると考えられた。

# フラクタルカインのミクログリアに対する作用

水野哲也 川ノ口潤 錫村明生

## 目 的

フラクタルカインは、CX3Cファミリーのケモカインで(1)中枢神経系においては、神経細胞に発現し、その受容体であるCX3CR1を発現するミクログリアに作用する。最近では、ミクログリア、アストロサイトにもその発現が見られ(2、3)、神経細胞に対しても保護的に働くという報告がある。本研究では、中枢神経系でのフラクタルカイン産生細胞を明らかにし、ミクログリアに対する作用について検討した。

## 方 法

- 1) STD-DDY マウス新生仔一次混合グリア細胞培養よりミクログリア、アストロサイトを分離し、RT-PCR、ELISAにてフラクタルカインCX3CR1の発現を検討した。また mouse neuroblastoma の cell line である neuro2a 細胞、ミクログリア細胞株である 6-3clone を用いて同様の検討を行った。
- 2) LPS 刺激によるミクログリアの TNF- $\alpha$ 産生に対するフラクタルカインの効果について検討した。
- 3) LPS、IFN- $\gamma$  投与によるミクログリアの NO 産生に対するフラクタルカインの効果について検討した。
- 4) Fas ligand によりミクログリアに細胞死を誘導し、フラクタルカインによるその抑制効果について MTT アッセイを用いて検討した。更に、GM-CSF 依存性である 6-3 clone を用いて、GM-CSF 除去による細胞死に対するフラクタルカインの抑制効果についても同様に検討した。

## 結 果

- 1) ミクログリア、アストロサイト、neuro2a、6-3clone ともに、フラクタルカイン、CX3CR1 mRNA を認め培養上清に、フラクタルカイン蛋白を認めた(図 1)。
- 2) フラクタルカインは、LPS 刺激によるミクログリアの TNF- $\alpha$ 産生を抑制した(図 2)。

3) 更にフラクタルカインは、LPS、IFN- $\gamma$  投与によるミクログリアの NO 産生をそれぞれ抑制した(図 3)。

4) ミクログリアの Fas mediated cell death に対してフラクタルカインは抑制効果を認めたが、GM-CSF 除去による細胞死に対する抑制効果は認められなかった(図 4)。

## 考 察

中枢神経系において発現するフラクタルカインは、神経細胞とミクログリア、ミクログリアとアストロサイト間の cellular communication に働いており、EAE、facial motor nerve axotomy、HIV-1 associated dementia などの疾患でその発現が up-regulate される。当初、中枢神経系での発現細胞は、神経細胞のみと考えられていたがミクログリア、アストロサイトでも発現していることが報告された。本研究においてもミクログリア、アストロサイト、neuro2a にフラクタルカインの産生を認め、その受容体である CX3CR1 もそれぞれの細胞に認めたことから、フラクタルカインはミクログリアのみに作用するのではなく、アストロサイト、神経細胞にも autocrine、paracrine に働くものと考えられた。

フラクタルカインは、Th1 優位の病態においてその産生が増加することが知られている(4)。本研究でミクログリアの TNF- $\alpha$ 産生、NO 産生にたいして抑制効果を示すことが明らかとなり、フラクタルカインは、ミクログリアに対して抗炎症作用を持つものと考えられた。

また、フラクタルカインは、PKB/AKT シグナル伝達を活性化することにより、ミクログリアの Fas-mediated cell death に対して抑制効果を示し、神経細胞に対しても apoptosis を抑制することが報告されているが、本研究でも Fas mediated cell death に対してフラクタルカインは抑制効果を認めたが、GM-CSF 除去による細胞死の抑制効果は認められなかった。これは、Fas による細胞死と栄養因子除去による細胞死の機序が異なる可能性が考えられた。

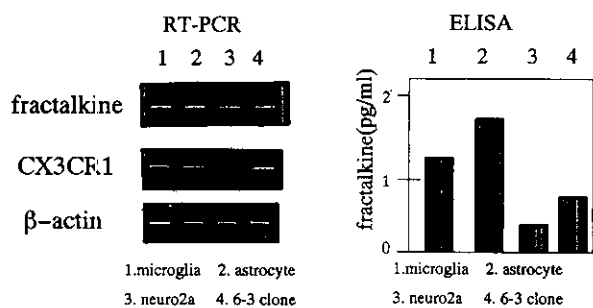


図 1. 中枢神経におけるフラクタルカイン産生細胞

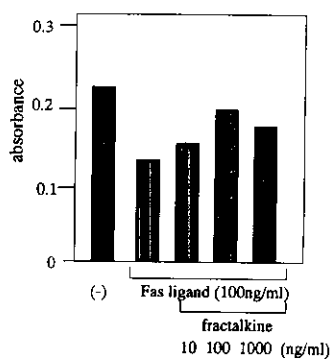


図 4a. Fas を介したミクログリアの細胞死に対するフラクタルカインの効果

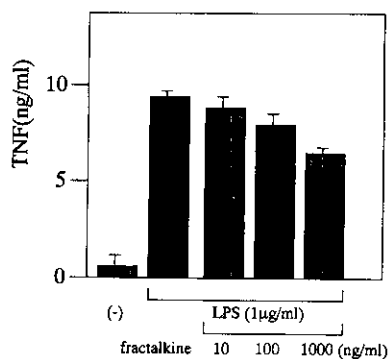


図 2. ミクログリアの TNF $\alpha$ 産生におけるフラクタルカインの効果

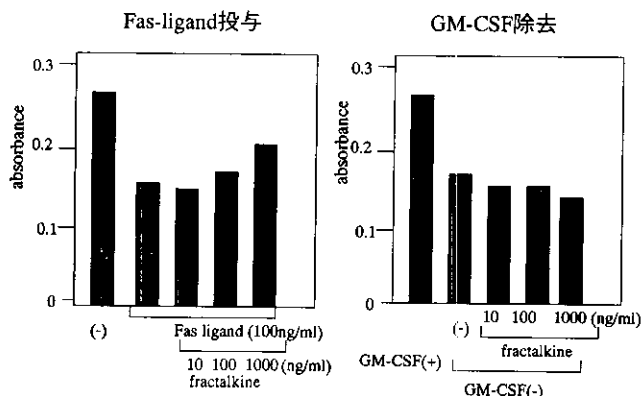


図 4b. ミクログリア細胞株 6-3clone の細胞死に対するフラクタルカインの効果

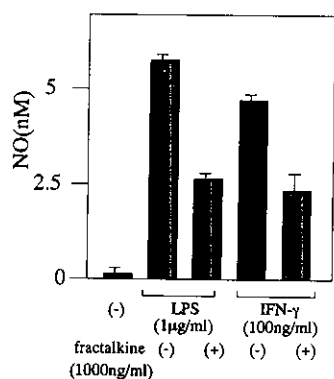


図 3. ミクログリアの NO 産生におけるフラクタルカインの効果

### まとめ

フラクタルカインは、中枢神経系において神経細胞、グリア細胞に発現し、ミクログリアの TNF- $\alpha$ 産生、NO産生を抑制するなど抗炎症的に働くことが明らかになった。更に、Fas による細胞死を抑制するなどミクログリアに保護的に働くことが明らかになった。

### 文献

- 1) Bazan JF. et al. A new class of membrane bound chemokine with CX3C motif. Nature 385:640-644,1997.
- 2) Zujovic V. et al. Fractalkine modulates TNF $\alpha$  secretion and neurotoxicity induced by microglial activation. Glia 29:305-315,2000.
- 3) Yoshida H. et al. Synergistic stimulation, by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma, of fractalkine expression in human astrocytes. Neurosci Lett 303:132-136,2001.
- 4) Fraticelli P. et al. Fractalkine as an amplification circuit of polarized Th1 responses. J clin Invest 107:1173-1181, 2001.

## 炎症性筋疾患における樹状細胞の関与

分担研究者 田中 恵子  
(新潟大学脳研究所神経内科)

### 研究要旨

樹状細胞移植による各種実験的自己免疫性疾患モデルマウスの検討から、炎症性筋疾患をはじめとする自己免疫性疾患の発症機序に樹状細胞が密接に関連していることが想定される。実際、炎症性筋疾患であるヒト筋サルコイドーシス非乾酪性肉芽腫には Natural interferon (IFN)- $\alpha$  producing cells (NIPCs) の少数散在と、DC-LAMP 陽性細胞、すなわち成熟樹状細胞の集積及び CXCL10/IP10 陽性細胞、CXCR3 陽性 T 細胞が存在している。サルコイドーシス非乾酪性肉芽腫では、病変に浸潤した NIPCs が何らかの刺激により大量の IFN- $\alpha$  を産生することで、多数の樹状細胞の集積、成熟を促し、CXCL10/IP10 を介し、Th1 細胞を集積することで病変を形成する可能性が示唆される。

# 炎症性筋疾患における樹状細胞の関与

河内 泉<sup>1</sup>、田中 恵子<sup>1</sup>、辻 省次<sup>1</sup>

## 目的

樹状細胞 (dendritic cells: DC) は、ナイーブ T 細胞を最も有効に活性化する抗原提示細胞 (antigen-presenting cells: APC) であり、樹状細胞移植により、我々の報告した実験的自己免疫性筋炎モデル<sup>1)</sup>だけではなく、各種の実験的自己免疫動物モデル (実験的自己免疫性糖尿病モデル、実験的アレルギー性脳脊髄炎、実験的傍腫瘍症候群 (心筋炎)) を誘導し得ることが報告され、様々な自己免疫性疾患の発症機転に重要な役割を担っているものと想定される。最近、全身性ループスエリテマトーデス (SLE) 患者末梢血中には、natural interferon-alpha (IFN- $\alpha$ )-producing cells (NIPCs) が減少すると共に、病変皮膚に IFN- $\alpha$  産生細胞が多数リクルートされていること<sup>2)</sup>、更に SLE 血清中の IFN- $\alpha$  により、末梢血単球が高い MLC 誘導能を有す成熟樹状細胞に分化誘導される<sup>3)</sup>ことが示された。従来、IFN- $\alpha$  治療による SLE 類似病態の出現や、IFN- $\alpha$  及び chemokine IFN- $\alpha$ -or- $\gamma$ -inducible protein (CXCL10/IP10) の高値が SLE の病勢を反映することが示され、SLE の発症には NIPCs が強く関与することが推定されている。骨格筋を障害する多発筋炎 (Polymyositis: PM)<sup>4)</sup>、筋サルコイドーシス (Sarcoidosis: SA)<sup>5)</sup> においても、SLE と同様に IFN- $\alpha$  治療による発症誘導の報告があることから、共通の発症機転が推定される。そこで、PM 及び SA をはじめとした炎症性筋疾患において、標的臓器内における DC の存在を証明した上で、IFN- $\alpha$  及び CXCL10/IP10 動態から NIPCs の関与を解明することを目的とした。

## 方法

- 1) 臨床的に診断した SA 4 名、PM 9 名、コントロールとして POEMS 3 名、CIDP 7 名、MND 5 名、SCD 2 名を対象に、ELISA 法にて血清 IFN- $\alpha$ 、CXCL10/IP10、IL-12p40 値を測定した。
- 2) 臨床的及び病理学的に診断した SA 2 名、PM 4 名、コントロールとして軽度のリンパ球浸潤を有す筋ジストロフィーをはじめとした非炎症性筋疾患 5 名を対象に、病変骨格筋内における IFN- $\alpha$ 、CXCL10/IP10 遺伝子発現量を定量的 RT-PCR 法 (ABI 7700 sequence detector system) にて解析した。更に同システムを使い、我々の樹立したヒト分化骨格筋培養細胞での IFN- $\gamma$  添加の有無による IFN- $\alpha$ 、CXCL10/IP10 遺伝子発現量の違い、更に単球由来樹状細胞での未熟、成熟 (LPS 及び IFN- $\alpha$ ) 刺激による IFN- $\alpha$ 、

CXCL10/IP10 遺伝子発現量を検討した。

- 3) 臨床的、病理学的に診断した SA 6 名、PM 11 名、上記と同様のコントロール疾患 5 名を対象に、同骨格筋組織を用い免疫組織化学法により、DC-LAMP、BDCA4、IFN- $\alpha$ 、CXCL10/IP10、CXCR3 の存在とその分布を検討した。

## 結果

1. 血清サイトカイン及びケモカイン (図 1)
  - 1) SA 患者血清では、CXCL10/IP10 値が有意に高く、また IFN- $\alpha$  及び IL12p40 値も高い傾向を示した。
  - 2) PM 患者血清では、CXCL10/IP10 値が有意に高く、また IL12p40 値も高い傾向を示した。
2. 病変骨格筋サイトカイン及びケモカイン  
SA 病変骨格筋では、PM 及びコントロールに比し、IFN- $\alpha$  及び CXCL10/IP10 遺伝子発現量が著明な高値を示した (図 2)。
3. 培養細胞サイトカイン及びケモカイン
  - 1) 分化誘導骨格筋細胞では、IFN- $\gamma$  刺激により多量の IFN- $\alpha$  及び CXCL10/IP10 遺伝子発現量の誘導が認められた (図 3a)。
  - 2) 単球由来樹状細胞では、LPS による成熟刺激により、末梢血単核球及び未熟樹状細胞に比し、多量の CXCL10/IP10 遺伝子発現量の誘導が認められた (図 3b)。
  - 3) 単球由来樹状細胞では、IFN- $\alpha$  による成熟刺激により、未熟樹状細胞に比し、多量の CXCL10/IP10 遺伝子発現量の誘導が認められた (図 3c)。
4. 病変骨格筋における免疫組織学的検討 (表 1)
  - 1) SA 肉芽腫全例において、多数の DC-LAMP 陽性細胞の浸潤、すなわち成熟樹状細胞のリクルートを多数認めた (図 4b)。IFN- $\alpha$  及び CXCL10/IP10 (図 4c) 陽性細胞も同様な形式で肉芽腫に集積していた。また、肉芽腫内には、Plasmacytoid DCs (NIPCs) の特異的マーカーである BDCA4 陽性細胞の存在 (図 4d)、IL3R 陽性細胞の浸潤 (図 4e)、CXCR3 陽性細胞の浸潤 (図 4f) を確認した。
  - 2) PM では、2 例のみ DC-LAMP 陽性細胞の浸潤を少数認めたが、他 9 例と大多数例では陽性細胞の浸潤を認めなかった。BDCA4 陽性細胞は認めなかった。
  - 3) コントロール群では、DC-LAMP、BDCA4 陽性細胞ともに認めなかった。

## 考察

SA は全身性の非乾酪性肉芽腫を特徴とするが、その病

<sup>1</sup> 新潟大学脳研究所神経内科学分野

態機序及び病因は不明である。近年、マウスへの *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) 誘発肝肉芽腫形成モデルにおいて、血中に多数の CD11c<sup>+</sup> 樹状前駆細胞が動員され、肝臓洞領域にリクルートされた後、血管外に遊走し、その場で成熟、肉芽を形成することが証明された<sup>6)</sup>。*P. acnes* 由来遺伝子が、ヒト SA リンパ節内に多量に存在することが示され、SA の病態機序形成に関与する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>ことから、同マウスはヒト SA のモデルである可能性が高い。今回、ヒト SA 骨格筋非乾酪性肉芽腫においても DC-LAMP 陽性細胞、すなわち成熟樹状細胞の多数の浸潤を認めたことは、*P. acnes* 誘発肉芽腫モデルマウスの所見を支持するものであり、ヒト SA 肉芽腫形成においても成熟樹状細胞が強く関与していることが推測される。

また、SA リンパ節病変には Plasmacytoid monocytes (NIPCs) が存在すること<sup>8)</sup>、及び IFN- $\alpha$  治療がサルコイドーシスを誘発する<sup>9)</sup>ことが知られている。今回、SA 骨格筋非乾酪性肉芽腫においても IL3R 及び IFN- $\alpha$  陽性細胞の散在、BDCA4 陽性細胞の少数浸潤を確認したことは、SA 骨格筋肉芽腫においても NIPCs が病態に関与していることを推測させる。Blanco P.<sup>3)</sup> は、SLE 患者血清 (IFN- $\alpha$ ) が健全末梢血単球を成熟樹状細胞に分化させ、その結果、高い MHC 誘導能を得ることを報告した。また従来、NIPCs は、Th2 を誘導することから preDC2 として認識されていたが、近年、Th1 への誘導が示され preDC1 としての側面も有することが判明している<sup>9)10)</sup>。従って、SA では、病変臓器に浸潤した NIPCs から何らかの刺激により IFN- $\alpha$  が大量に産生され、その場で IFN- $\alpha$  が単球由来未熟樹状細胞を集積及び成熟化させ (DC1)、更に成熟樹状細胞 (DC1) が CXCL10/IP10 を産生することで CXCR3 陽性細胞に代表される Th1 細胞をリクルートさせ、非乾酪性肉芽腫病変を形成することが強く示唆される。

PM は、SA と同様に IFN- $\alpha$  治療で疾患誘導され得る炎症性筋疾患であり、共通の発症機序の存在が推測されるが、病変骨格筋における樹状細胞動態 (NIPCs 及び成熟樹状細胞)、IFN- $\alpha$ 、CXCL10/IP10 遺伝子発現様式は明らかに異なる。この標的臓器内における樹状細胞動態の違いが、両者の臨床像及び病理像に差をもたらすのか、単に免疫誘導の場 (DC が T 細胞に対し、抗原呈示及び活性を行っている場) が標的臓器内か局所リンパ節かの違いを見ているだけなのか今後の検討が必要である。

今後、1) SLE と同様<sup>11)</sup>に、SA 及び PM 体内においても、NIPCs を刺激する IFN- $\alpha$  inducer が存在するのか、2) IFN- $\alpha$  という共通の発症機序が SLE、SA、PM と違った臨床像を呈する背景には遺伝的多型性が存在するのか (IFN- $\alpha$  に対する樹状細胞の反応性に多型性が存在するの

か) 今後の検討が待たれる。

#### 文献

1. Kawachi, I., K. Tanaka, M. Tanaka, and S. Tsuji.: Dendritic cells presenting pyruvate kinase M1/M2 isozyme peptide can induce experimental allergic myositis in BALB/c mice. *J Neuroimmunol*, 117: 108, 2001.
2. Blomberg, S., M.L. Eloranta, B. Cederblad, K. Nordlin, G.V. Alm, and L. Ronnblom.: Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 10: 484, 2001.
3. Bianco, P., A.K. Palucka, M. Gill, V. Pascual, and J. Blanchereau.: Induction of Dendritic Cell Differentiation by IFN-alpha in Systemic Lupus Erythematosus. *Science*, 294: 1540, 2001.
4. Cirigliano, G., A. Della Rossa, A. Tavoni, P. Viacava, and S. Bombardieri.: Polyomyositis occurring during alpha-interferon treatment for malignant melanoma: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int*, 19: 65, 1999.
5. Pietropaoli, A., J. Modrak, and M. Utell.: Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest*, 116: 569, 1999.
6. Yoneyama, H., K. Matsuno, Y. Zhang, M. Murai, M. Itakura, S. Ishikawa, G. Hasegawa, M. Naito, H. Asakura, and K. Matsushima.: Regulation by chemokines of circulating dendritic cell precursors, and the formation of portal tract-associated lymphoid tissue, in a granulomatous liver disease. *J Exp Med*, 193: 35, 2001.
7. Ishige, J., Y. Usui, T. Takemura, and Y. Eishi.: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet*, 354: 120, 1999.
8. Cella, M., D. Jarrossay, F. Facchetti, O. Aleardi, H. Nakajima, A. Lanzavecchia, and M. Colonna.: Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med*, 5: 919, 1999.
9. Cella, M., F. Facchetti, A. Lanzavecchia, and M. Colonna.: Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent TH1 polarization. *Nat Immunol*, 1: 305, 2000.
10. Ito, T., R. Amakawa, M. Inaba, S. Ikehara, K. Inaba, and S. Fukuhara.: Differential regulation of human blood dendritic cell subsets by IFNs. *J Immunol*, 166: 2961, 2001.
11. Dzionek, A., Y. Sohma, J. Nagafune, M. Cella, M. Colonna, F. Facchetti, G. Gunther, I. Johnston, A. Lanzavecchia, T. Nagasaka, T. Okada, W. Vermi, G. Winkels, T. Yamamoto, M. Zysk, Y. Yamaguchi, and J. Schmitz.: BDCA-2, a novel plasmacytoid dendritic cell-specific type II C-type lectin, mediates antigen capture and is a potent inhibitor of interferon alpha/beta induction. *J Exp Med*, 194: 1823, 2001.

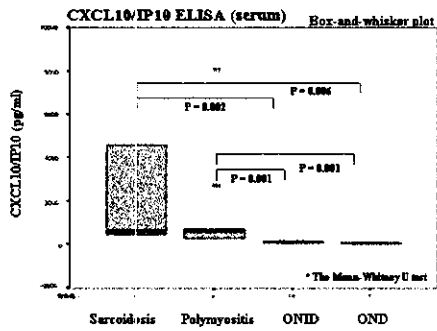


図 1 a 血清CXCL10/IP10値

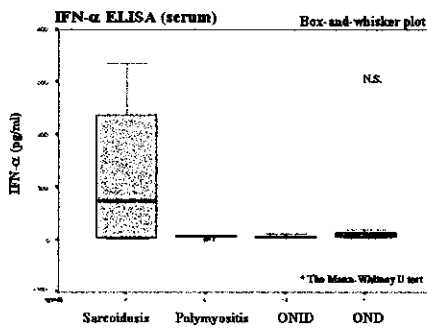


図 1 b 血清IFN-α値

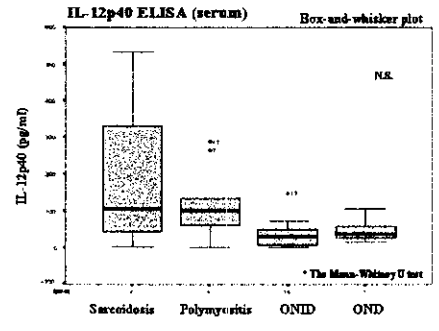


図 1 c 血清IL-12p40値

Quantification of Cytokine and Chemokine Production by Quantitative RT-PCR

Tissue Sample (Skeletal Muscle)

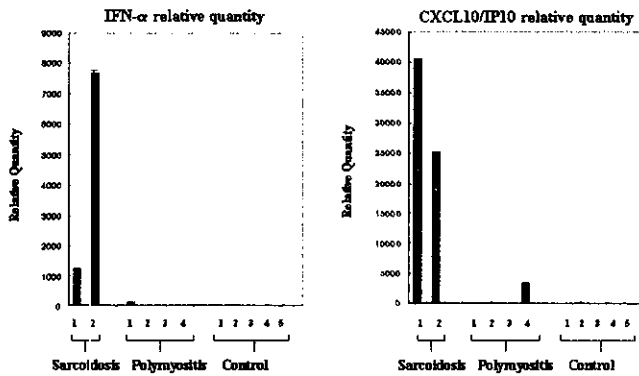


図 2 骨格筋(生検標本) 定量的RT-PCR

Skeletal Differentiated Myotube Culture (ex vivo)

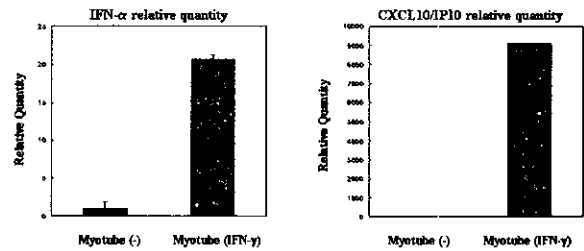


図 3 a 培養分化骨格筋細胞定量的RT-PCR

Monocyte-Derived Dendritic Cells (ex vivo)

(αGM-CSF, hrIL-4)

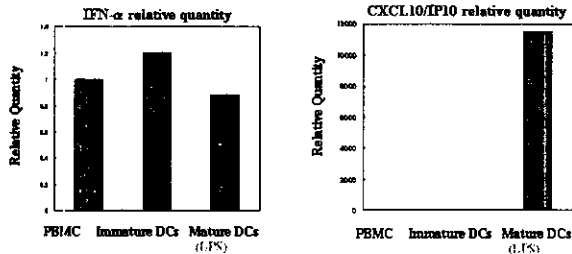


図 3 b 単球由来樹状細胞定量的RT-PCR (LPS刺激)

IFN-α conditioned monocyte derived DCs Culture (ex vivo)

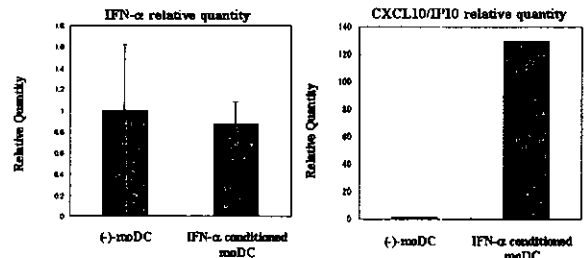
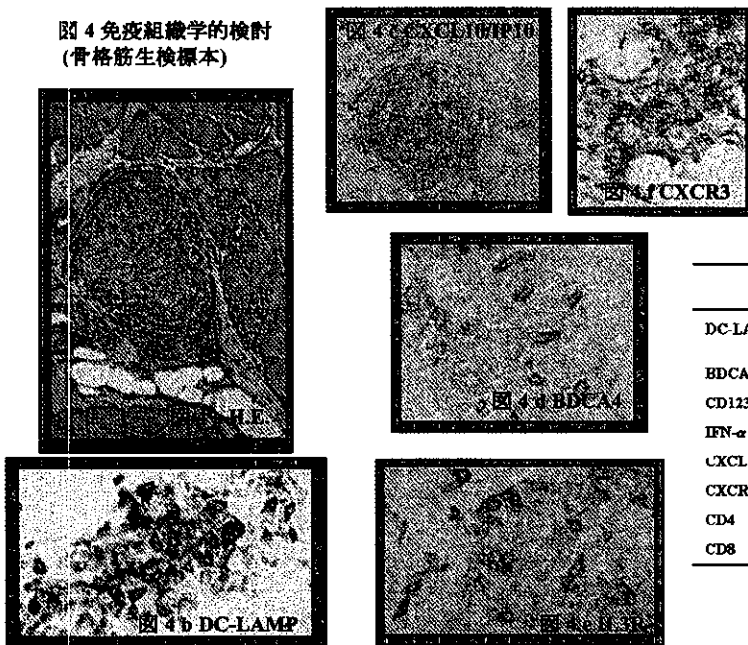


図 3 c 単球由来樹状細胞定量的RT-PCR (IFN-α 刺激)

図 4 免疫組織学的検討 (骨格筋生検標本)



Summary (IH)

	Sarcoidosis n = 6	Polymyositis n = 11	Others (Control) n = 5
DC-LAMP	++	- (+) (2例のみ少数樹状細胞あり)	-
BDCA4	+	-	-
CD123	++	+	-
IFN-α	++	+	-
CXCL10/IP10	++	- (+)	-
CXCR3	++	+	-
CD4	++	+	n.d.
CD8	++	++	n.d.

表1 免疫組織学的検討まとめ (生検組織)



## 神経変性疾患における免疫機序の関与； CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> Tリンパ球の検討（続報）

分担研究者 久永 欣哉

（国立療養所宮城病院臨床研究部/神経内科）

### 研究要旨

パーキンソン病などのいわゆる孤発性多因子性神経変性疾患の原因として免疫異常の関与も示唆されている。我々はパーキンソン病患者の多くで末梢血の CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> Tリンパ球が年余にわたり高値を示すことを見出したが、この Tリンパ球は CD1a<sup>-</sup> CD45RO<sup>+</sup> CD95 (Fas)<sup>+</sup> CD54 (ICAM-1)<sup>+</sup> であることに加えて、TCR- $\gamma\delta$ <sup>-</sup>、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>、IL-4<sup>-</sup>、一部 IL-2<sup>+</sup> であることが明らかとなり、成熟  $\alpha\beta$  Th1/Tc1 リンパ球の性質を有したメモリー T 細胞または細胞障害性 T 細胞として、緩徐に進行するパーキンソン病の病態に関与している可能性が示唆された。また、遺伝的素因の検討では、IL-1 $\alpha$  プロモーター領域の多型（-889 C/T）で、T/T または T/C を有する患者にこの Tリンパ球を多く（1%以上）もつ患者が多い傾向を認めた。

# 神経変性疾患における免疫機序の関与； CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球の検討（続報）

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>

## 目 的

パーキンソン病などのいわゆる孤発性多因子性神経変性疾患の原因として神経毒や内在性興奮性アミノ酸が関与した酸化ストレスやミトコンドリア機能異常、これらに関連した遺伝的素因などと伴に、免疫異常の関与も示唆されている。例えば病変部での活性化マイクログリアの増加、髄液中の HLA-DR<sup>+</sup> 単核球の増加、末梢血における CD45RO<sup>+</sup> メモリー T リンパ球の増加などが報告されている。

我々はこれまで、パーキンソン病患者の末梢血において、CD3<sup>+</sup> CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球の割合が対照者 (p=0.0054) や軽症脳血管障害患者 (p=0.0022) に比して有意に高値を示し、これらのリンパ球は CD45RO<sup>+</sup> CD95 (Fas)<sup>+</sup> CD54 (ICAM-1)<sup>+</sup> であり、何らかの免疫活性を有する T リンパ球である可能性を示してきた。これらのリンパ球は CD1a<sup>-</sup> であり、胸腺で見られる未成熟な CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 細胞が漏れ出したものではなく、成熟した T リンパ球であると考えられる。またパーキンソン病患者における CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球の増加は年単位で持続していることも明らかになった (文献 1)。

今年度は、これらの T リンパ球の性質をさらに明らかにするために interleukin (IL)-2、IL-4、interferon (IFN)- $\gamma$  の産生能を 3 color-flow cytometry を用いて検討した。TCR- $\gamma$   $\delta$  発現に関しても併せて検討した。

また、免疫関連因子の遺伝子多型との関連を調べているが、これまでにパーキンソン病の早期発症との相関が指摘されている (文献 3) IL-1 $\beta$  プロモーター領域の多型 (-511 C/T ; IL-1B-511\*1/IL-1B-511\*2) のほか、そのコーディング領域の多型 (3953 C/T)、IL-1 $\alpha$  プロモーター領域の多型 (-889 C/T)、TNF $\alpha$  プロモーター領域の多型 (-850 C/T) との相関を検討した。

## 方 法

パーキンソン病患者 11 例の末梢よりヘパリン採血し、37°C、5.0% CO<sub>2</sub>、細胞内蛋白質輸送阻害剤 Brefeldin (40  $\mu$ g/ml) 存在下に PMA (phorbol 12-myristate 13 acetate; 40ng/ml) および ionomycin (4  $\mu$ g/ml) で 4 時間刺激し、CD4 抗体-FITC、CD8 抗体-PC5 で免疫染色を施し、細胞膜透過処理試薬 IntraPrep (Beckman Coulter) で処理した後、目的の抗体 (IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ )-PE でさらに免疫染色を施し、3 color-flow cytometry により CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球における上記 3 種の抗体での免疫染色性を検討した。TCR- $\gamma$   $\delta$  に関しては in vitro 刺激を行わず、通常の 3 color-flow cytometry をおこなった。

サイトカイン遺伝子の多型については、これまでに CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球の割合を検討したパーキンソン病患者 53 人よりインフォームド・コンセントのもと末梢血白血球の DNA を抽出し、PCR により関心領域を増幅して、シーケンシングまたは適当な制限酵素処理により検出した。

## 結 果

CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球の大部分は IFN- $\gamma$  陽性、IL-4 陰性であり、Th1/Th2 細胞の範疇に入るリンパ球の性質を示した (図 1)。IL-2 は平均でおおよそ 4 割程度の細胞が陽性であった。一方、TCR- $\gamma$   $\delta$  陽性を細胞は全て CD4 陰性リンパ球であり、CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球も全て陰性であった。

サイトカイン遺伝子の多型の割合を表 1 に示す。IL-1 $\alpha$  プロモーター領域の多型 (-889 C/T) では T/T または T/C を有する患者に CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> T リンパ球を多く (1%以上) もつ患者が多い傾向があった。ほかの遺伝子多型では一定の傾向は得られなかった。

## 考 察

CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> リンパ球は CD4 dull<sup>+</sup> CD8 bright<sup>+</sup> リンパ球および CD4 bright<sup>+</sup> CD8 dull<sup>+</sup> リンパ球に

1) 国立療養所 宮城病院 臨床研究部/神経内科

2) 東北大学大学院 神経内科学分野

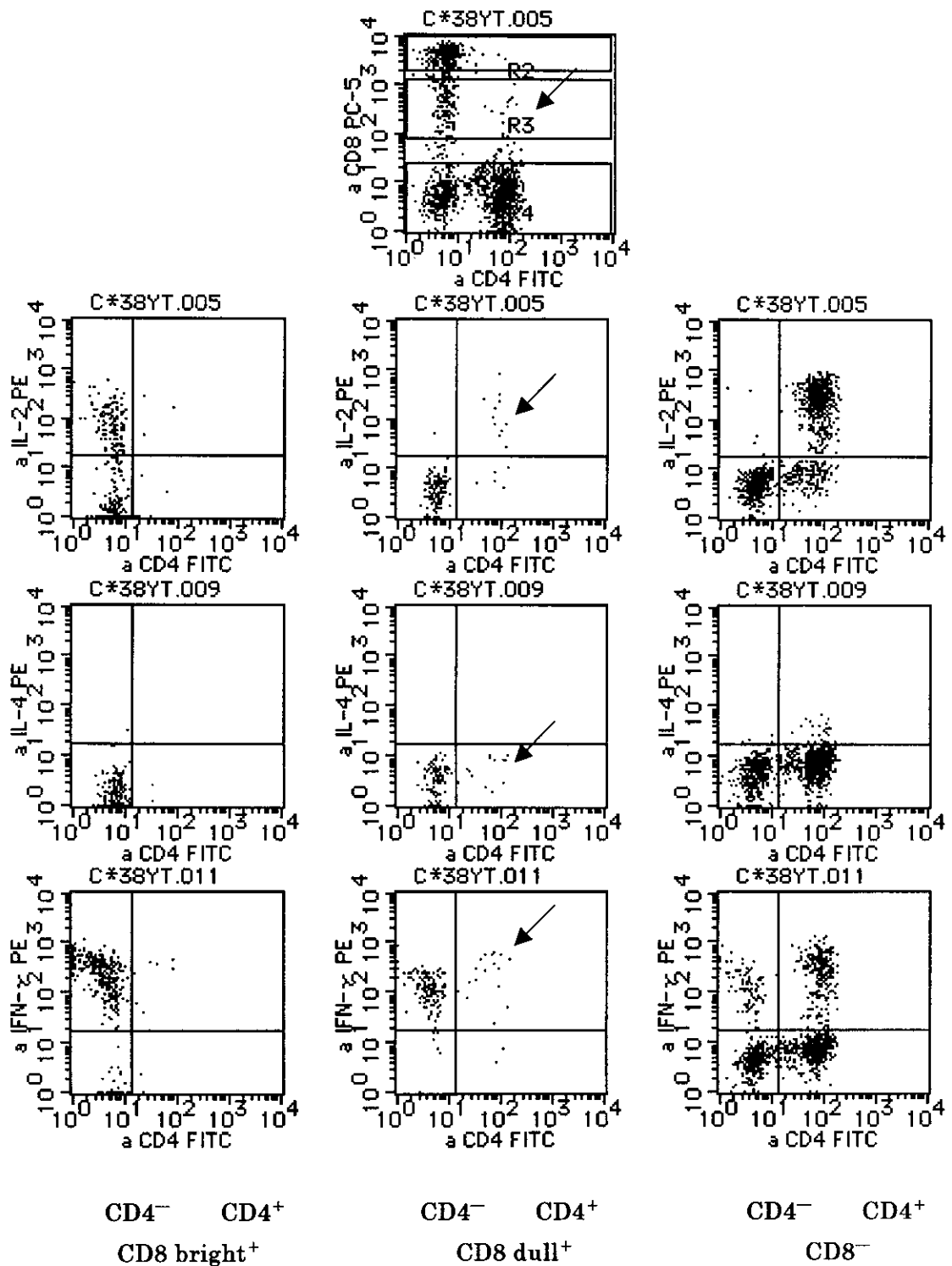


図 1.  $CD4^{bright+} CD8^{dull+}$  T リンパ球の 3 color-flow cytometry

1 段目の矢印が  $CD4^{bright+} CD8^{dull+}$  T リンパ球。1 段目のように  $CD8^{bright+}$  (上のボックス)、 $CD8^{dull+}$  (中のボックス)、 $CD8^-$  (下のボックス) に分画。2 段目、3 段目、4 段目はそれぞれ IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$  との 3 重染色。それぞれ左が  $CD8^{bright+}$ 、中央が  $CD8^{dull+}$ 、右が  $CD8^-$ 。  $CD4^{bright+} CD8^{dull+}$  T リンパ球は IL-2 $^+$  (一部)、IL-4 $^-$ 、IFN- $\gamma^+$ 。

TNF- $\alpha$  - 850 (プロモーター領域)

	パーキンソン病 (当院) 52例	対照 (文献2) 112例
C/C	35 (67.3%)	65.9%
C/T	15 (28.8%)	26.4%
T/T	2 (3.8%)	7.7%

IL- $\beta$  - 511 (プロモーター領域)

	パーキンソン病 (当院) 52例	対照 (文献3) 112例
C/C	10 (19.2%)	27.7%
C/T	36 (69.2%)	51.8%
T/T	6 (11.5%)	20.5%

IL- $\beta$  + 3953 (コード領域)

	パーキンソン病 (当院) 52例	対照 (文献3) 112例
C/C	51 (98.1%)	93.8%
C/T	1 (2.0%)	6.3%
T/T	0 (0.0%)	0.0%

わけて僅かに報告されている。CD4 dull<sup>+</sup>CD8 bright<sup>+</sup>リンパ球は cytomegalovirus、EB virus、HTLV-1、HHV-6 などの感染により CD4<sup>-</sup>CD8 bright<sup>+</sup>リンパ球が CD4 を発現して一過性 (1ヶ月以内) に出現する細胞障害性  $\alpha\beta$ T 細胞であるといわれている。一方 CD4 bright<sup>+</sup>CD8 dull<sup>+</sup>リンパ球は健康人の一部および癌患者で長期的 (年単位) にみられる  $\alpha\beta$ T 細胞で、微生物の関与など詳細は不明である。in vitro では CD4 bright<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>リンパ球も刺激により CD8 を発現して CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive リンパ球になりうると報告されている。今回の検討により、パーキンソン病患者の多くで持続的な増加がみられる CD4 bright<sup>+</sup>CD8 dull<sup>+</sup>リンパ球は CD45RO<sup>+</sup>CD95 (Fas)<sup>+</sup>CD54 (ICAM-1)<sup>+</sup>であることに加えて、TCR- $\gamma\delta$ <sup>-</sup>、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>、IL-4<sup>-</sup>、一部 IL-2<sup>+</sup> であることがわかり、なんらかの免疫活性を有した成熟  $\alpha\beta$ Th1/Tc1 リンパ球であると考えられ、メモリーT細胞または細胞障害性 T 細胞として、疾患の病態に関与している可能性が示唆された。背景として何らかの微生物 (ウイルスまたは細菌) 感染や免疫関連の遺伝的素因があるかどうかの検討が今後の課題である。

IL-1 $\alpha$  - 889 (プロモーター領域)

	パーキンソン病 (当院) 52例	対照 (文献3) 112例
C/C	42 (80.8%)	77.7%
C/T	6 (11.5%)	22.3%
T/T	4 (7.7%)	0.0%

IL-1 $\alpha$  - 889 (プロモーター領域)

	CD4 bright <sup>+</sup> CD8 dull <sup>+</sup> T リンパ球を多く (1%以上) もつ 症例数の割合
C/C	20例/42例 (48%)
C/T	4例/6例 (67%)
T/T	4例/4例 (100%)
T(+)	8例/10例 (80%)

(パーキンソン病全体で54%、対照で18%)

表1 パーキンソン病患者における各種サイトカインの遺伝子多型と CD4 bright<sup>+</sup>CD8 dull<sup>+</sup>T リンパ球の関連

まとめ

パーキンソン病患者の多くで年余にわたり高値が持続する末梢血の CD4 bright<sup>+</sup>CD8 dull<sup>+</sup>T リンパ球は CD1a<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD95 (Fas)<sup>+</sup>CD54 (ICAM-1)<sup>+</sup>であることに加えて、TCR- $\gamma\delta$ <sup>-</sup>、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>、IL-4<sup>-</sup>、一部 IL-2<sup>+</sup> であり、なんらかの免疫活性を有した成熟  $\alpha\beta$ Th1/Tc1 リンパ球であると考えられ、メモリーT細胞または細胞障害性 T 細胞として、緩徐に進行するパーキンソン病の病態に関与している可能性が示唆された。

文献

- 1) Hisanaga K, et al. Increase in peripheral CD4 bright<sup>+</sup>CD8 dull<sup>+</sup>T cells in Parkinson disease. Arch. Neurol. 58: 1580-1583, 2001
- 2) Kato T, et al. Novel polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor alpha gene: No association with narcolepsy. Am J Med Genet 88:301-304, 1999
- 3) Nishimura M, et al. Influence of interleukin-1 $\beta$  gene polymorphisms on age-at-onset of sporadic Parkinson's disease. Neurosci. Lett. 284:73-76, 2000