

- 男：人参養栄湯はCD8系T細胞を増加させ多発性硬化症の再発を予防する。第19回 漢方免疫アレルギー研究会学術集会（東京）1/22 2000
- 19) 野村恭二, 井口貴子, 金子 厚, 大野良三, 高岡正敏：P2蛋白特異T細胞を認めた Guillain-Barre症候群の臨床的特徴とダニ感染との関連。平成11年度 班会議 免疫性神経疾患に対する調査研究班（東京）2/2 2000
- 20) 木澤英樹, 野村恭二, 富岳 亮, 大貫学, 古川千湖, 三井隆男, 金子 厚, 大野良三, 濱口勝彦, 島津邦男：実験的アレルギー性神経炎に対するONO-2506の予防および治療効果。第12回 日本神経免疫学会 2/3-4 2000
- 21) 井口貴子, 富岳 亮, 野村恭二, 三井隆男, 加賀井和幸, 柴木謙治, 細川 武, 大野良三, 濱口勝彦, 島津邦男：Guillain-Barre症候群におけるCD4+CD29+細胞とCD8+CD11b dull細胞。第12回日本神経免疫学会 2/3-4 2000
- 22) 野村恭二, 井口貴子, 古川千湖, 島津邦男, 高岡正敏, 松本克彦：ダニ感染とP2蛋白特異感作T細胞の出現を認めたGuillain-Barre症候群との関連性。第52回 日本衛生動物学会大会（沖縄）4/1-3 2000
- 23) 大貫 学, 野村恭二, 島津邦男：抗IgE血症を伴う脊髄炎との鑑別を要した多発性硬化症の1例。第14回 埼玉脊髄シンポ（大宮）5/13 2000
- 24) 大貫 学, Bernard CA, 木澤英樹, 野村恭二, 大野良三, 濱口勝彦, 島津邦男：EAEにおけるPro-inflammatory mediatorとしてのGM-CSFの役割。第41回日本神経学会総会（長野）5/24-26 2000
- 25) 野村恭二, 井口貴子, 富岳 亮, 金子 厚, 三井隆男, 加賀井和幸, 細川 武, 濱口勝彦, 島津邦男：P2蛋白特異T細胞陽性Guillain-Barre症候群の臨床的特徴とダニ感染との関連。第41回日本神経学会総会（長野）5/24-26 2000
- 26) 高濱美里, 野村恭二, 富岳 亮, 高砂子由佳子, 柴木謙治, 古川千湖, 木下俊介, 濱口勝彦, 島津邦男：脳血栓症における白血球接着分子LFA-1の変動。第41回日本神経学会総会（長野）5/24-26 2000
- 27) 細川 武, 野村恭二, 濱口勝彦, グロブリンS研究会：ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン大量療法と血漿交換療法との多施設非盲検比較試験。第41回日本神経学会総会（長野）5/24-26 2000
- 28) 大貫 学, 野村恭二, 木澤英樹, 大野良三, 濱口勝彦, 島津邦男, Bernard CCA：ONO-2506は実験的自己免疫性脳脊髄炎の再発を抑制する。第18回 日本神経治療学会総会（札幌）6/15-16 2000
- 29) 野村恭二, 細川 武, 濱口勝彦ら：ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン療法と血漿交換療法との多施設非盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験）第18回 日本神経治療学会総会（札幌）6/15-16 2000
- 30) 高砂子由佳子, 富岳 亮, 野村恭二, 高濱美里, 三井隆男, 濱口勝彦, 島津邦男：高齢者慢性期脳血管障害におけるリンパ球および血管内皮細胞の接着分子。第42回 日本老年医学会学術集会（仙台）6/15-17 2000
- 31) 三井隆男, 富岳 亮, 野村恭二, 金子厚, 高砂子由佳子, 丸木多恵子, 細川 武, 濱口勝彦, 島津邦男：老人保健施設入所中のADLが自立した高齢者の免疫状態。第42回 日本老年医学会学術集会（仙台）6/15-17 2000
- 32) 柴木謙治, 富岳 亮, 野村恭二, 島津邦男, 池田直史, 岡田浩一, 鈴木洋通：ギラン・バレー症候群と膜性腎症によるネフローゼ症候群を

- 併発した1例. 第11回 日本末梢神経研究会 (仙台) 8/26 2000
- 33) 滝澤巧一, 野村恭二, 大貫 学, 島津邦男: 重症無力症で口腔扁平苔癬と円形脱毛を繰り返した1症例. 第154回 日本神経学会関東地方会 9/2 2000
- 34) 野村恭二, 木澤英樹, 柴木謙治, 滝澤功一, 高砂子由佳子, 三井隆男, 大貫 学, 富岳亮, 大野良三: ONO-2506によるEAN抑制作用の検討. 平成12年度 班会議 免疫性神経疾患に対する調査研究班 (東京) 1/30-31 2001
- 35) 柴木謙治, 野村恭二, 井口貴子, 三井隆男, 大貫 学, 島津邦男, 濱口勝彦, 大野良三: 人参養榮湯によるEAE予防効果. 第13回 日本神経免疫学会 (東京) 2/1-2, 2001
- 36) 野村恭二, 濱口勝彦, 細川 武ら: Guillain-Barre 症候群の免疫療法における治療抵抗性因子の検討. 第19回 神経治療学会 (東京) 6/28-29 2001
- 37) 三井隆男, 野村恭二, 高砂子由佳子, 滝澤功一, 柴木謙治, 大貫 学, 大野良三, 島津邦男: 寛解再発性の多発性硬化症における免疫吸着療法. 第42回 日本神経学会総会 (東京) 5/11-13 2001
- 38) 中里良彦, 野村恭二, 糸川かおり, 前田晃宏, 高野千秋, 大熊 彩, 阿部達哉, 島津邦男: 刺激過敏性脊髄ミオクローヌスの臨床的検討. 第42回 日本神経学会総会 (東京 有明) 5/11-13 2001
- 39) 高砂子由佳子, 野村恭二, 高濱美里, 柴木謙治, 三井隆男, 富岳 亮, 島津邦男: 慢性期脳梗塞におけるリンパ球および血管内皮細胞の接着分子. 第 回日本内科学会総会 (横浜) 4/13 2001
- 40) 島津智一, 大貫 学, 荒木信夫, 野村恭二, 島津邦男: SPECT およびXe-CTで被殻の脳血流増加を認めたhyperglycemic hemichoreaの1例. 第156回 日本神経学会関東地方会
- 41) 阿部達哉 野村恭二 山元敏正, 武井和夫 島津邦男: 首下がりを呈した高齢パーキンソン病および頸椎症例の電気生理学的検討. 第 回 老年医学会関東地方会 (東京) 2001
- 42) 三井隆男, 野村恭二, 入野誠郎, 島津邦男: 発病初期に一過性の中枢伝導時間延長を認めた Guillain-Barré 症候群の1例. 第 回 神経学会関東地方会 2001
- 43) 高濱里美, 高砂子由佳子, 野村恭二, 島津邦男: 脳梗塞と接着分子 ラクナ梗塞急性期における経時的変動. 第5回 埼玉県神経内科医会総会 7/19 2001
- 44) 高砂子由佳子, 高濱里美, 野村恭二, 島津邦男: 脳梗塞と接着分子 ラクナ梗塞慢性期における解析. 第5回 埼玉県神経内科医会総会 7/19 2001
- c. 招待講演
- 1) 野村恭二: AIDPをめぐる最近の話題, 第11回 日本神経免疫学会学術集会 (東京), 1999年2/16
- 2) 野村恭二: Guillain-Barre症候群の治療戦略. ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン療法と血漿交換療法との多施設非盲検比較試験 (第Ⅲ相臨床試験) 第20回日本アフェレシス学会学術大会 (幕張) 6/10-11 2000
- 3) 野村恭二: EBMからみたギラン・バレー症候群. 第1回北関東免疫フォーラム (大宮) 2/16, 2001
- 4) 野村恭二: EBMからみたギラン・バレー症候群. 神奈川県内科医学会 (横浜) 7/27 2001
- 5) 野村恭二: EBMからみたギラン・バレー症候群. 三重県小児科学会, 中勢地区小児臨床懇談会

(伊勢) 10/25, 2001

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

C57BL6

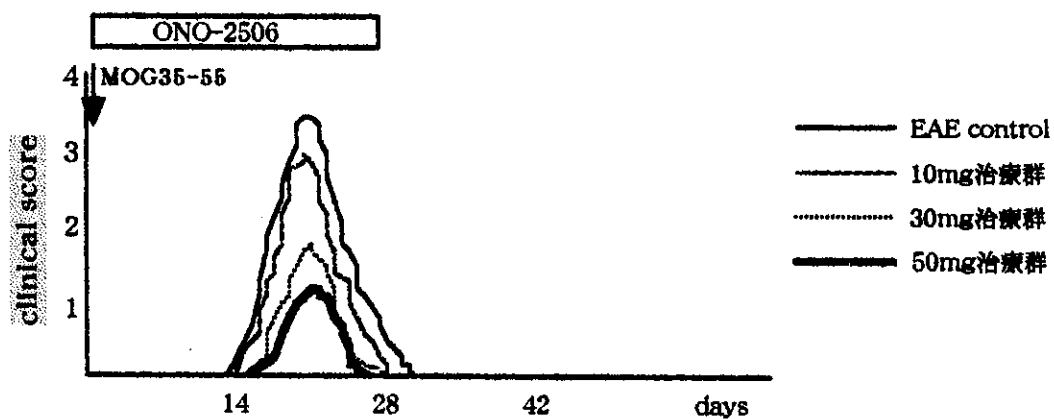


図1 C57BL6マウス（単相性EAEマウス）のONO-2506経口投与量の検討

ONO-2506の経口投与量を、10mg、30mg、50mg/kg/匹の3グループに分け、それぞれの投与量において神経症候の抑制効果を検討した。50mg/kg/匹投与群において最も神経症候を抑制を認めた。

NODLT 予防群A

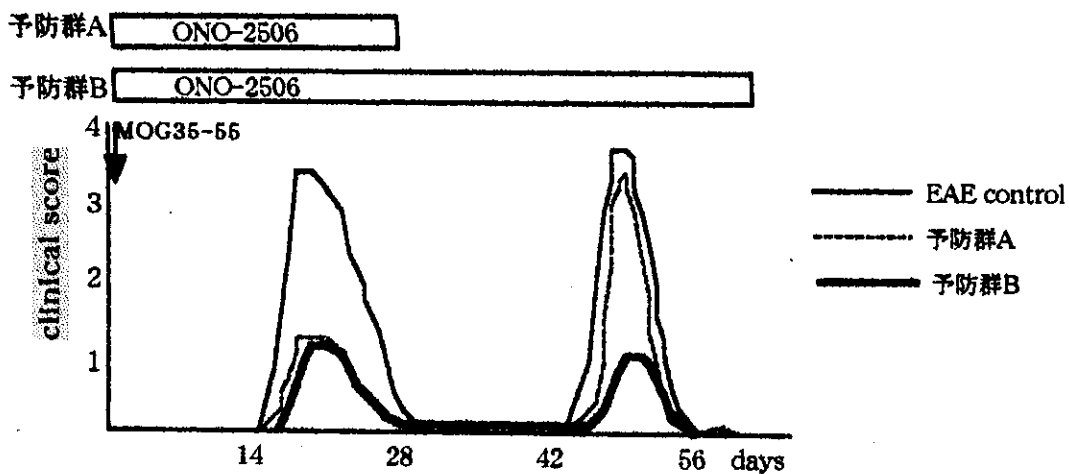


図2 NODLTマウスCR-EAEにおけるONO-2506経口投与による再発抑制効果

ONO-2506の経口投与（50mg/kg/匹）によりEAE神経症候を軽減し、また再発時の神経症候の抑制効果を認めた。

多発性硬化症に対する MR spectroscopy の検討

分担研究者：太田宏平^{1,3}

共同研究者：朴 千仙^{1,2}、清水優子¹、大原久仁子¹、小野由子²、岩田 誠¹

所属： 1 東京女子医科大学脳神経センター神経内科、2 同神経放射線科
3 東京理科大学理学部

研究要旨 近年、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS)が実用化し、病変の質的異常が検出可能となっている。この研究では多発性硬化症 (MS) における MRS の臨床的な有用性を明らかにするために MS 患者を対象として MRS を試みた。その結果、健常対照に比べ MS 群では大脳白質 N-acetylaspartate / Choline 比、N-acetylaspartate / Creatinine 比の有意な低下が認められた。MS 群では従来の MRI で正常と考えられる白質領域でも N-acetylaspartate / Choline 比、N-acetylaspartate / Creatinine 比の平均値はともに低下していた。以上、MRS は MS における有用な診断法となりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) は脳構造やその異常を形態的に描出する MRI と異なり、組織内の構成物により異なる誘起磁場シグナルを検知して特定の構成物の量を間接的に推し量る方法である。神経組織内の N-acetylaspartate (NAA)、Creatinine (Cr)、Choline (Cho) などのシグナルが判別可能であり、ある関心領域のこれらの物質の相対量を測定できる。この研究では MRS の臨床的な有用性を明らかにするために、多発性硬化症 (MS) 患者を対象として MRS を試みた。

B. 対象と方法

対象は MS 患者 28 例 (男性 10 例、女性 18 例、平均年齢 36.5 歳、平均 EDSS 3.6) である。インターフェロン β 1-a 投与症例が 2 例、イン

ターフェロン β 1-b 投与例が 9 例 (うち 3 例は投与中止)。Poser の診断基準に従い、診断確実例を対象とした。対照は、年齢を合わせた健常者 10 例 (平均年齢 35.5 歳) である。MS 患者および健常者には本研究の意義と MRS の安全性について十分説明し協力を得た。MRS 撮像シーケンスとして PRESS 法、TR/TE=2000/136、水抑制パルス CHESSE 法、 $2 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$ の single voxel 法で任意の白質を関心領域として設定し、NAA、Cr、Cho の各スペクトルを算出し、得られた NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比と疾患の病勢、臨床経過との関連を検討した。

C. 結果

健常対照者 (26 歳、女性) の測定例を図に示す。関心領域を左側脳室体部近傍の白質

に設定したが、向かって右側からこの部位の NAA、Cr、Cho の各ピークが明瞭に認められる。同様の操作を 10 人の健常対照者に実施した。健常対照群で得られたスペクトルの平均値は、NAA/Cho 2.04 ± 0.40 、NAA/Cr 2.25 ± 0.36 、Cho/Cr 1.13 ± 0.23 であった。同様に MS 群では NAA/Cho 1.82 ± 0.33 ($p=0.0473$)、NAA/Cr 2.00 ± 0.28 ($p=0.0142$)、Cho/Cr 1.12 ± 0.19 であり、対照群に比べ、NAA/Cho、NAA/Cr の有意な低下が認められた。MS 群で従来の MRI で正常と考えられる白質領域でも NAA/Cho 1.83 ± 0.21 、NAA/Cr 2.12 ± 0.29 と有意差はなかったが平均値はともに低下していた。T1 強調画像で低信号を示す領域では NAA/Cho 1.69 ± 0.28 ($p=0.0423$)、NAA/Cr 1.86 ± 0.34 ($p=0.0265$) とさらに低下を認めた。再燃と治療後の経過を観察しえた症例では、再燃時に比べステロイドパルス療法後に、臨床症状の改善とともに Cho/Cr の低下を認め、その後のインターフェロン β 1-b 治療により NAA/Cr の上昇を認めた。しかし、インターフェロン β 1-a 投与例では、一定の傾向は見られなかった。また、罹病期間、重症度との検討では、NAA/Cho、NAA/Cr 比に一定の傾向は認めなかった。

D. 考察

MS の診断には MRI の所見が重要であり、診断のみならず、病型分類、活動性や治療効果の判定など、臨床に直結した多くの知見を明らかにするうえで大きな役割を果たしている。1990 年代後期には高磁場の MRI 装置や解析機器の進歩により MRS の臨床応用が可能となり、MS における MRS の有用性を検討した報告がみられる¹²⁾³³⁾⁴⁾。これまでの研究では、急性期病巣で Cho/Cr が上昇することや、慢性期病巣では NAA/Cr⁹⁾ が低下することなどが報告されている。今回の検討でも同様の結果が得られ、特に T1 強調画像での低信号領域において著明な NAA/Cr の低下を認め、軸策の脱落などの重大な組織損傷が示唆された。また、

従来の MRI では正常と考えられる白質での NAA/Cho、NAA/Cr の低下は軸索の機能障害を含む何らかの異常が疑われた⁹⁾。再発例では、ステロイドパルス治療後、臨床症状の改善とともに、Cho/Cr の低下を認め、また、インターフェロン β 1-b 投与例では、NAA/Cr の上昇があり、病勢や病態との関連性が示唆された。従来の MRI では、急性期炎症病変や周囲の浮腫に加え、修復機転後の硬化巣も T2 強調画像で高信号を示すため、疾患特異性はなく、T2 強調画像での全病巣面積と重症度や活動性との相関はないといわれている。さらに活動期病巣であっても、必ずしもガドリニウム造影剤による増強効果を伴わず、正確な疾患活動性の判定は困難であった。今回の検討では MS の経過や治療による介入で各パラメータの変化を認め、MRS は MS の病勢を反映しうる有用な検査となりうることが示唆された。現在、MRS 所見と免疫学的指標との関連性を検討中であり、さらにインターフェロン投与に伴う MRS の経時的変化や MRS と認知機能、脳萎縮との関連を検討する予定である。

E. 結論

MRS は MS の臨床において有用な診断法となりうることが示唆された。

G. 参考文献

- 1) Rovaris M, Filippi M: The value of new magnetic resonance techniques in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 13:249-54, 2000
- 2) Arnold DL, Wolinsky JS et al: The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 94(supple 1): S94-S101, 1998
- 3) Davie CA, Hawkins CP et al: Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 117:

- 49-58, 1994
- 4) Bitsch A, Bruhn H et al. Inflammatory CNS demyelination: Histopathologic correlation with In vivo quantitative proton MR spectroscopy. AJNR 20: 1619-1627, 1999
- 5) De Stefano N, Arnold DL et al. Axonal damage correlations with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. Brain 121: 1469-1477, 1998
- 6) Narayana PA, Doyle TJ et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopic Imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. Ann Neurol 43:56-71, 1998
- De Stefano N, Narayanan S et al. In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the

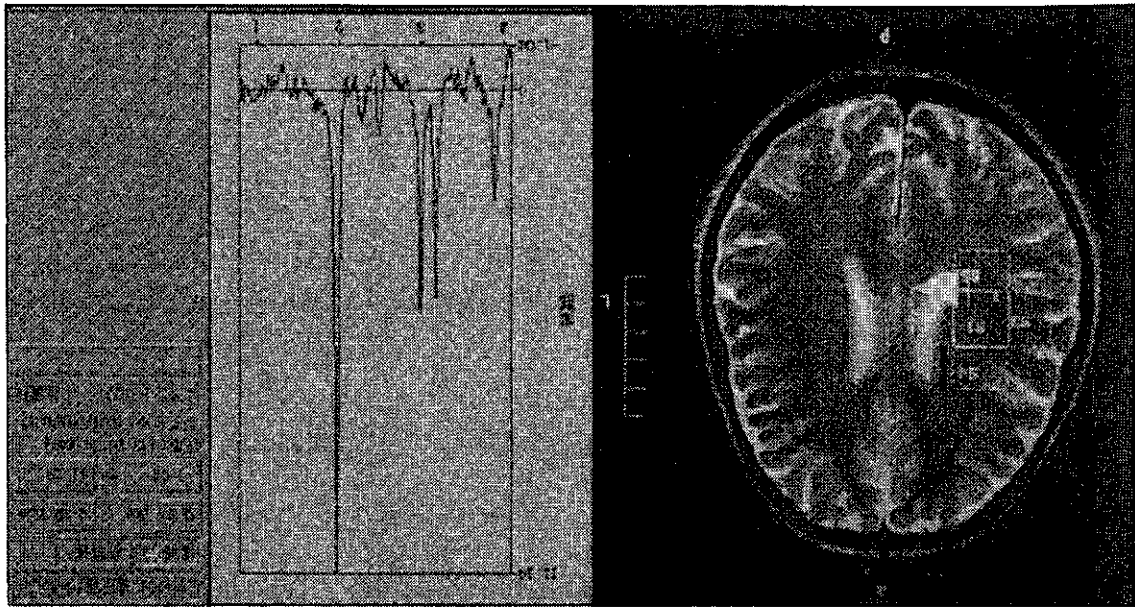
type seen in multiple sclerosis. Brain 122: 1933-1939, 1999

F. 研究発表

- 1) 太田宏平：多発性硬化症におけるミエリン抗原特異的T細胞の役割. 別冊医学のあゆみ 21世紀の神経免疫学. 78-83、2001
- 2) 朴千仙他：多発性硬化症における磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS)の有用性について. 第25回日本脳神経CI学会総会、東京、2002年2月
- 3) 太田宏平他：多発性硬化症の脳萎縮. 第25回日本脳神経CI学会総会、東京、2002年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



ChoCr NAA

図. 健常対照 (26 歳、女性) の MRI (図左) と MRS (図右)

MRI 上で $2 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$ の任意の白質を関心領域として設定し、図右に示すような N-acetylaspartate (NAA)、Creatinine (Cr)、Choline (Cho) の各ピークが得られた。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 神田 隆 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学 助教授

研究要旨 多発性硬化症患者においてその増悪期に抗糖脂質抗体・抗血管内皮細胞抗体など種々の自己抗体を認めた。抗糖脂質抗体をはじめとする自己抗体はミエリンの破壊・炎症の遷延化に関与すると考えられる。また、抗血管内皮細胞抗体については脳微小血管において炎症性サイトカイン・ケモカインをドライブすることも報告されており、炎症の悪循環を形成すると考えられる。インターフェロン β 等の I 型インターフェロンは脳血管において保護的に作用する可能性も考えられ、今後これらの自己抗体について解析が必要と考えられる。

背景・目的

多発性硬化症は細胞性自己免疫反応を主とするが、中枢神経系におけるミエリン破壊・自己免疫反応の遷延には自己抗体も関与していることが報告されている。一方、抗血管内皮細胞抗体 (anti-endothelial cell antibody: AECA) は結節性多発動脈炎・全身性エリテマトーデス・川崎病等の自己免疫性疾患に関与することが近年注目されているが、多発性硬化症においても AECA が出現することも報告されている。今回我々はインターフェロン等の多発性硬化症治療においてターゲットとなりうるミエリンと血液脳関門に対する種々の自己抗体を解析した。

方法

4 名の患者において症状・髄液所見の経過と共に血清を 4~9 回採取し、ELISA 法・TLC イムノプロット法にて抗糖脂質抗体を、ウエスタンブロット法にて抗ミエリン抗体を解析した。AECA についてはウシ脳微小血管内皮細胞(BMEC)を ELISA プレート中に培養し、コンフルエントになった時点で炎症性サイトカインにより賦活化したものを抗原として cellular ELISA (cELISA) 法にて測定した。さらに cELISA にて得られた AECA の抗原解析にはウエスタンブロット法を用いた。cELISA のコントロールとしては炎症性サイトカイン非刺激の BMEC を用いた。

結果

抗糖脂質抗体解析では GalCer, GM1, sulfatide, sulfoglucuronosyl glycosphingo -lipid (SGGL) に対する自己抗体活性を認めた。抗 SGGL 抗体、抗 GM1 抗体についてはその抗体価が臨床症状の推移に相関していた。AECA の解析では抗原である BMEC の糖脂質組成は表 1 のとおりであり、GM3 が主たる成分であるが、GM1, SGGL も存在した。4 例中 3 例で経過中に IL-1beta で刺激されたウシ脳微小血管内皮細胞に対する IgG クラスの AECA 活性を認めた。また、抗ミエリンタンパク抗体活性についても出現していた。

考察

多発性硬化症患者においてその増悪期に種々の自己抗体を認めた。多発性硬化症は T 細胞を主とする細胞性免疫機序による自己免疫疾患であるが、近年自己抗体・B 細胞なども活性化ことが報告されている。抗糖脂質抗体をはじめとする自己抗体はミエリンの破壊・炎症の遷延化に関与すると考えられる。また、抗血管内皮細胞抗体については脳微小血管において炎症性サイトカイン・ケモカインをドライブすることも報告されており、炎症の悪循環を形成すると考えられる。インターフェロンβ等の I 型インターフェロンは脳血管において保護的に作用する可能性も考えられ、今後これらの自己抗体について解析が必要と考えられる。

1. 論文発表

a. 雑誌

- 1) Kanda, T. and Ariga, T.:

Glycosphingolipid antigen and blood-nerve barrier. *Recent Res. Dev. Lipids* 5: 97-105, 2001.

- 2) 神田 隆: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)および関連疾患-病態解明と治療法の進歩-. *脳の科学* 23: 655-663, 2001.

- 3) 神田 隆: ニューロパチー: 最近の分類と検査法、病理学的検査. *Clinical Neuroscience* 19: 29-31, 2001.

- 4) 神田 隆: 臨床ナースのための症状からみた緊急検査の意味: しびれ. *臨床看護* 27: 815-819, 2001.

- 5) 神田 隆: 神経精神疾患治療の EBM. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. *脳の科学*, 2002, 印刷中

b. 単行本

- 1) 神田 隆: 偉大なるペテン師: 多発性硬化症. 水澤英洋編 *神経・筋疾患のとらえかた*, 文光堂, pp261-267, 2001

- 2) 神田 隆: 遺伝子から末梢性ニューロパチーがみえる. 水澤英洋編 *神経・筋疾患のとらえかた*, pp182-190, 2001.

- 3) 神田 隆: 神経学的診察法、生検. *内科学第 8 版* (杉本恒明、小俣政男、水野義邦編)、朝倉書店、2002 (印刷中)

4) 神田 隆: 末梢神経疾患、末梢神経の形態と機能、神経叢障害、単神経障害. 内科学第 8 版 (杉本恒明、小俣政男、水野義邦編)、朝倉書店、2002 (印刷中)

2. 学会発表

a. 国際学会

1) Kanda, T., K. Owada, T. Iwasaki, M. Yamawaki, H. Mizusawa: Anti-GM1 Antibody Activates NF-kB and Increases NO Secretion in Cultured Endothelial Cells forming Blood-Nerve Barrier. Annual Meeting of American Neurological Association, Chicago, USA, October 1, 2001.

2) Yamawaki, M., A. Inaba, T. Kanda, H. Mizusawa. Cellular mechanism in producing anti-ganglioside antibodies in inflammatory neuropathies. International Society of Neuroimmunology, 6th International Congress, Edinburgh, Scotland, September 3, 2001.

3) Yamawaki, M. T. Kanda, H. Mizusawa. Th1/Th2 cell balance in Guillain-Barre syndrome. Th Annual Meeting of American Society of Neurology, Philadelphia, USA, May 8, 2001.

b. 国内学会

1) 白石 淳、網野猛志、田中誠一、神

田 隆、水澤英洋: Rimmed Vacuolar Myopathy の大腿筋 MRI 所見. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 11 日

2) 石橋 哲、白石 淳、岩田 剛、石川欽也、神田 隆、山田正仁、水澤英洋: 孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病での白質病変の脳 MRI 拡散強調画像・拡散係数画像所見. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 11 日

3) 神田 隆、大和田 潔、入岡 隆、岩崎孝之、山脇正永、水澤英洋: 免疫性末梢神経疾患における BNB 破壊の細胞内メカニズム. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 11 日

4) 山脇正永、神田 隆、水澤英洋: Guillain-Barre 症候群におけるヘルパー T 細胞の検討. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 12 日

5) 網野猛志、石橋 哲、大和田 潔、下川雅丈、神田 隆、水澤英洋: 慢性経過を示す多発筋炎症例の検討. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 12 日

6) 田中宏明、横田隆徳、神田 隆、水澤英洋: Fisher 症候群における振動覚障害. 第 42 回日本神経学会総会、東京、2001 年 5 月 12 日

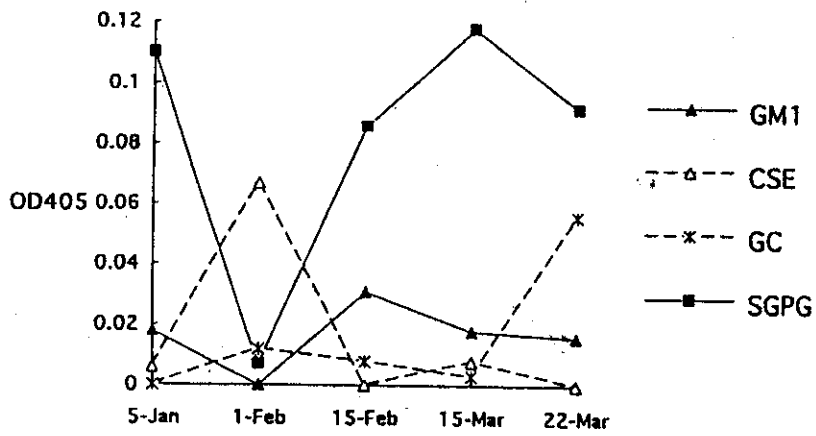
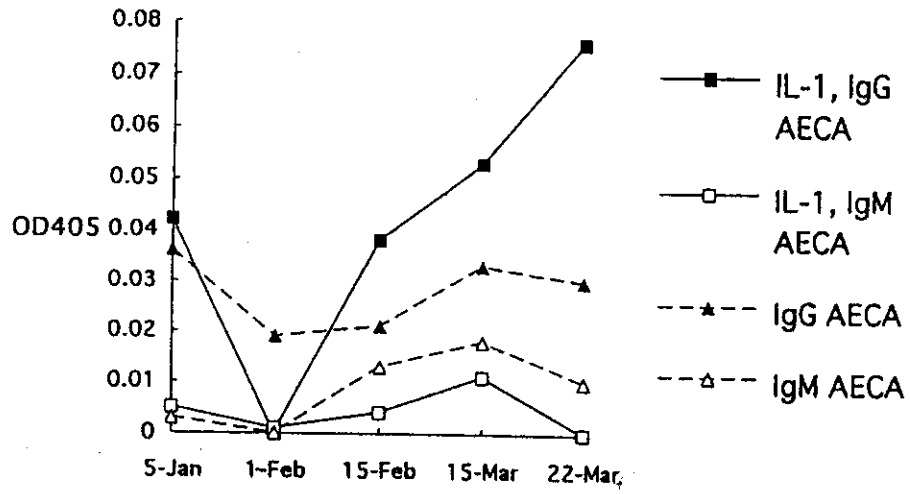
7) 神田 隆、大和田 潔、岩崎孝之、

入岡 隆、山脇正永、水澤英洋：培養
BNB 構成内皮細胞のシグナル伝達に対
する各種サイトカインおよび抗糖脂質
抗体の効果. 第 42 回日本神経病理学会
学術研究会、東京、2001 年 5 月 24 日

8) 白石 淳、入岡 隆、袖山信幸、山
脇正永、神田 隆、山田正仁、河内
洋、小池盛雄、桶田理喜、水澤英洋：
後根神経節変性を認めた抗 Yo 抗体陽
性傍腫瘍性小脳変性症の一部検例. 第
42 回日本神経病理学会学術研究会、東
京、2001
年 5 月 26 日

9) 山脇正永、神田 隆、水澤英洋：
Guillain-Barre 症候群における Th1/Th2
バランスの検討. 第 13 回日本神経免疫
学会学術集会、東京、2001 年 2 月 1 日

10) 田中宏明、横田隆徳、神田 隆、
水澤英洋：Fisher 症候群では体幹優位
の振動覚障害が高率に見られる. 第 13
回日本神経免疫学会学術集会、東京、
2001 年 2 月 1 日



Anti-endothelial and anti-glycolipid antibody activities in sera from patient 4.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山村 隆	多発性硬化症.	杉田秀夫 福内靖男 柴崎 浩 監修	先端医療シリーズ14 「神経・筋疾患の最新医療」	先端医療技術研究所	東京	2001	pp153-157
宮本 勝一 山村 隆	糖脂質によるNKT細胞活性化を介した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の治療.	田中正美 湯浅龍彦 編	別冊・医学のあゆみ. 21世紀の神経免疫学	医歯薬出版	東京	2001	pp63-66
山村 隆	臓器特異的自己免疫病のNK/NKT細胞による調節.	今西二郎 淀井淳司 湊長博 山本一彦編	別冊・医学のあゆみ. 免疫疾患 -state of arts	医歯薬出版	東京	2002	(印刷中)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takahashi K. Miyake S. Kondo T. Terao K. Hatakenaka M. Hashimoto S. and Yamamura T.	Natural killer type 2 (NK2) bias in remission of multiple sclerosis.	J. Clin. Invest.	107	R23-R29	2001
Miyamoto K. Miyake S. and Yamamura T.	A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells.	Nature	413	531-534	2001
Maeda M. Lohwasser S. Yamamura T. and Takei F.	Regulation of NKT cells by Ly49: analysis of primary NKT cells and generation of NKT cell line.	J. Immunol.	167	4180-4186	2001
Miyamoto K. Oka N. Kawasaki T. Miyake S. Yamamura T. and Akiyuchi I.	New cyclooxygenase-2 inhibitors for treatment of experimental autoimmune neuritis.	Muscle and Nerve	25	280-282	2002
Gumperz J.E. Miyake S. Yamamura T. and Brenner M.B.	CD1d tetramer staining reveals functionally distinct subsets of human CD1d-restricted NKT cells.	J. Exp. Med.	195	625-636	2002

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
山村 隆, 高橋 和也	多発性硬化症と NK 細胞 - NK2 細胞による寛解維持機 構.	医学のあゆみ	198	394-397	2001
山村 隆	多発性硬化症の治療. 最近の 動向.	脳と神経	53	703-794	2001
三宅 幸子, 河野 直子, 山村 隆	Cbl ファミリーによる免疫調 節機構の解析.	神経免疫学	9	189-196	2001
三宅 幸子, 宮本 勝一, 山村 隆	NKT 細胞の新規リガンドに よる多発性硬化症モデルの 抑制.	細胞工学	20	1666-1667	2001
三宅 幸子, 宮本 勝一, 山村 隆	NKT 細胞の新規リガンドに よる多発性硬化症モデルの 抑制.	実験医学	20	76-78	2001
山村 隆	多発性硬化症の 動物モデル. -実験的自己免疫性脳脊髄 (EAE).	Current Insights in Neurological Science			2002 印刷中
三宅幸子, 山村 隆	NKT 細胞と実験的自己免疫 性脳脊髄炎.	Mebio			2002 印刷中

IV. 平成 13 年度班会議プログラム

「多発性硬化症に対するインターフェロン
療法の効果の発現及びその持続性に関する
要因等の解析に関する研究」班

主任研究者 山村 隆

平成13年度 班会議
抄録集

日 程：平成13年12月3日（月）

場 所：全共連ビル 1階 No.3 会議室

住所：東京都千代田区平河町2-7-9

TEL：0120-888-694

日 程

平成13年12月3日（月）

開会の辞

ご挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課長

研究のアウトライン説明

主任研究者：山村 隆

臨床評価、記録用紙記載方法の説明

北祐会神経内科病院：深澤 俊行

インターフェロンと MS/EAE（基礎）

座長：太田 宏平

教育講演

座長：三宅 幸子

MS 臨床関連トピック

座長：川井 充

現況報告

山村 隆・古池 史子

閉会の辞

演題：

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPAR- γ) 特異的リガンド, troglitazone による実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 抑制

所属・氏名：

新野 正明¹, 岩淵 和也², 菊地 誠志¹, 阿戸 学², 諸橋 大樹², 緒方 昭彦¹,
小野江和則², 田代 邦雄¹

1.北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学

2.北海道大学遺伝子病制御研究所免疫応答分野

「目的」

核内受容体の一つである, PPAR- γ は脂肪代謝や糖代謝において重要な働きを示し, そのリガンドのいくつかはインスリン非依存性糖尿病の治療に用いられてきた. 一方で, この受容体を介した免疫系の調節作用も最近報告されている. 即ち, PPAR- γ は活性化 macrophage で発現が認められ, AP-1 や NF- κ B などの transcription factor を抑制することにより, proinflammatory cytokine や iNOS の発現を抑制することが示された. 我々は, これらの PPAR- γ を介した働きに注目し, PPAR- γ 特異的リガンドの一つである troglitazone の投与による多発性硬化症 (MS) の動物モデル, EAE の発症, 進展への効果を検討した.

「方法」

EAE は MOG35-55 ペプチドを用いて 8~10 週齢の B6 マウス (♀) に誘導した. troglitazone は 0.5%の carboxymethyl cellulose (CMC) 液に溶解し, 1日1回金属ゾンデにて強制経口投与した. コントロール群には, CMC 液のみを投与した. 臨床症状は連日観察し, clinical score を記録した.

「結果」

まず, はじめに, troglitazone の濃度を 0, 50, そして, 100mg/kg/day の濃度に分け, MOG 初回免疫前日より, 一日一回投与し, clinical score が 0 になるまで投与した時の経過を追跡した. その結果, troglitazone 投与群では, 一日あたりの量が 50mg/kg, 100mg/kg のいずれでも