

多発性硬化症の静注グロブリンによる長期再発抑制治療の評価 —多施設共同、二重盲検群間比較、2年間臨床試験—

分担研究者 齋田孝彦¹⁾

共同研究者 田代邦雄²⁾、糸山泰人³⁾、吉良潤一⁴⁾、大橋靖雄⁵⁾、王江橋¹⁾、Qi Hao¹⁾、
GGG-MS 研究グループ

研究要旨

日本人再発寛解型多発性硬化症（MS）での長期静注グロブリン療法の再発予防効果を検討した。年1回以上の再発のある再発寛解型MS患者110例で、乾燥スルホ化人免疫グロブリン（0.2g/kg体重）あるいはプラセボを4週1回、約2年間点滴投与する多施設共同二重盲検比較試験を行った。症例選択基準初回発症から6ヶ月以上の経過の再発寛解型で、過去1年間に1回以上の再発があり、EDSS6.0以下、年齢16歳以上63歳未満とした。主要評価項目年間再発率、副次評価項目脳T2-MRI、造影MRI、重症度（EDSS）、無再発被験者率、QOL評価等の変化である。主要評価項目である年間再発率は実薬群1.186回、プラセボ群0.867で有意差を認めなかった。しかし最も客観的副次評価項目であるT2-MRI 総病巣面積変化率（最終観察時－初回投与時）の中央値はプラセボ群19.4%に対し実薬群-2.9%で、有意な抑制効果が認められた。本試験とほぼ同じプロトコールで行ったオーストラリア、イスラエルでの臨床試験で有効性が報告されているが、日本人再発寛解型MSでは再発率の抑制や重症度進行抑制を証明し得なかった。しかしMRI総病巣面積変化率の観察ではγ-グロブリン療法の病巣増加抑制効果が認められ、また層別解析においても再発頻度の高い多発性硬化症における再発頻度抑制効果が示唆された。

研究目的

日本人再発寛解型多発性硬化症（MS）での長期静注グロブリン療法の再発予防効果を検討した。

（0.2g/kg体重）あるいはプラセボを4週1回、約2年間点滴投与する多施設共同二重盲検比較試験を行った。

症例選択基準初回発症から6ヶ月以上の経過の再発寛解型で、過去1年間に1回以上の再発があり、EDSS6.0以下、年齢16歳以上63歳未満とした。

研究方法

年1回以上の再発のある再発寛解型MS患者110例で、乾燥スルホ化人免疫グロブリン

主要評価項目年間再発率、副次評価項目脳T2-MRI、造影MRI、重症度（EDSS）、無再発被験者率、QOL評価等の変化である。臨床データの各種の層別解析を行ったが、再発高頻度群を①発症から投与1年前までの年間再発率が0.7以上、かつ②過去1年間の再発が2回以上と定義

- 1) 国立療養所宇野病院脳神経筋医療センター
- 2) 北海道大学神経内科
- 3) 東北大学神経内科
- 4) 九州大学神経内科
- 5) 東京大学大学院医学系医学科

した。全体群 110 例のうち、再発高頻度群は 24 例であった。

研究結果

全体で投与開始後 1 年を経た時点までのデータで中間解析が行われ、治験の中途停止が勧告されたため、2 年間で終了した場合の約 80% のデータが固定され最終解析された。平均観察期間は 1.1 年（最長症例 1.7 年）であった。

主要評価項目である年間再発率は実薬群 1.186 回、プラセボ群 0.867 で有意差を認めなかった。

しかし最も客観的副次評価項目である T2-MRI 総病巣面積変化率（最終観察時－初回投与時）の中央値はプラセボ群 19.4% に対し実薬群 -2.9% で、有意な抑制効果が認められた。しかし、その他の副次評価項目である重症度 (EDSS) の改善、無再発被験者率等には有意差を認めなかった。

有害事象、副作用の発現率両群に、差は認められなかった。

層別解析では全体群では有効性が認められなかった年間再発率において、再発高頻度実薬群 (0.855 回) では再発高頻度プラセボ群 (1.821 回) に比し有意な抑制が示唆された。

結論

本治験とほぼ同じプロトコールで行ったオーストリア、イスラエルでの臨床試験で有効性が報告されているが、日本人再発寛解型 MS では再発率の抑制や重症度進行抑制を証明し得なかった。しかし MRI 総病巣面積変化率の観察では γ -グロブリン療法の病巣増加抑制効果が認められ、また層別解析においても再発頻度の高い多発性硬化症における再発頻度抑制効果が示唆された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

急性横断性脊髄炎(ATM)を伴う再発性脱髄性疾患 8 例の検討 —再発性脱髄性疾患における位置づけを中心に—

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 深澤俊行²⁾、濱田 毅²⁾、新野正明¹⁾、宮岸隆司¹⁾、深浦彦彰¹⁾、
矢部一郎¹⁾、田代邦雄¹⁾

研究要旨

再発性脱髄性疾患の概念を整理、統一することは、その病態解明には非常に重要と思われる。我々は、大脳腫瘍様病変、高度脳幹病変を認め、急性横断性脊髄炎(ATM)を呈し、再発を繰り返した8症例の臨床像、髄液所見、画像所見、HLA 背景を検討し、通常型多発性硬化症(C-MS)、視神経脊髄型 MS(OS-MS)との比較を試みた。その結果は、全例が女性で、平均発症年齢は 37.4 ± 13.5 歳で OS-MS (37.0 ± 12.3 歳)とほぼ同じだが C-MS (26.3 ± 8.7 歳)に比べ有意に高かった ($p < .0001$)。急性期髄液の平均白血球数 ($44.0/\text{mm}^3$)、蛋白値 ($60.5\text{mg}/\text{dl}$)を3群間で比較すると有意差を認め (Kruskal-Wallis test; $p = .0089, p < .0001$)、8例における平均白血球数および蛋白値は、C-MS ($5.0/\text{mm}^3, 36.0\text{mg}/\text{dl}$)と比べるといずれも有意に高値であった ($p = .0132, p = .0080$)。DRB1*0802 と今回報告の8例との関連の可能性が示唆された。

研究目的

経過中に急性横断性脊髄炎(ATM)を呈し、その他、大脳腫瘍様病変、高度脳幹病変にて再発を繰り返した多相性脱髄性疾患の自験 8 例の臨床像、髄液所見、画像所見、HLA 背景を提示し、通常型多発性硬化症(C-MS)、視神経脊髄型 MS(OS-MS)と比較検討する。これまでの知見と今回の結果をもとに、再発性脱髄性疾患の概念整理を試みる。

研究方法

1987年5月から2001年10月の期間に北祐会神経内科病院にて脱髄疾患と診断された症例のなかに、ATMによる初発あるいは再発にくわえて急激な大脳あるいは脳幹症状を3年間以上の期間にわたり繰り返した症例が8例経験された。大脳症状としては片麻痺あるいは同名半盲が主体であり2例(症例1、2)は全般痙攣発作を伴った。脳幹症状としては複視、眼振、顔面神経麻痺、構音障害、嚥下障害などが複合的かつ急激に出現し、一部症例では呼吸不全のため一時的な呼吸管理を要した。大脳病変の急性期MRI像は腫瘍様占拠性病変を呈し、脊髄病変は異常信号域が数椎体レベルを超える長さで認められガドリニウム増強効果も高度であった。脊髄画像所

1) 北海道大学医学部神経内科

2) 北祐会神経内科病院

見はこれまで報告されている ATM あるいは OS-MS のそれと同様であった。脱髄の診断は臨床経過、画像、髄液所見などから総合的に判断され2例では脳生検にて確認された。本研究ではまず8例の臨床的特徴を要約する。ついで、臨床像、髄液所見、HLA 背景を、119 例の通常型 MS および 27 例の OS-MS 自験例と比較検討し、今回提示した8例の再発性脱髄性疾患における位置づけについて考察する。

研究結果

8 例の臨床特徴は表1に示した。全例が女性であった。平均発症年齢は 37.4 ± 13.5 歳で OS-MS (37.0 ± 12.3 歳) とほぼ同じであったが C-MS (26.3 ± 8.7 歳) に比べ有意に高かった ($p < .0001$)。平均罹病期間は 7.0 年で平均再発回数は 4.6 回であり、いずれも再発寛解型の経過であり進行型への移行はみられなかった。急性期治療としてはステロイド大量点滴が全例で行われ一部症例では免疫吸着療法を追加した。治療効果は全例に認められたが最終観察時点で EDSS1.5 から 9.0 の障害を遺した。急性期髄液の平均白血球数 ($44.0/\text{mm}^3$) および蛋白値 ($60.5\text{mg}/\text{dl}$) を3群間で比較すると有意差を認め (Kruskal-Wallis test; $p = .0089, p < .0001$)、8 例における平均白血球数および蛋白値は、OS-MS ($12.0/\text{mm}^3, 63.0\text{mg}/\text{dl}$) との比較では有意差はないが C-MS ($5.0/\text{mm}^3, 36.0\text{mg}/\text{dl}$) と比べるといずれも有意に高値であった ($p = .0132, p = .0080$)。oligoclonal IgG bands は8例全例で陰性であった。HLA-DRB1 および DPB1 の背景を表2に示す。DRB1*0802 と今回報告の 8 例との関連の可能性が示唆された。また、OS-MS との関連が報告されてい

る DPB1*0501 の頻度は OS-MS とほぼ同じ頻度であった。

考察

ここに報告した 8 例の臨床背景、経過、髄液所見、画像所見、髄液所見などは、欧米の一部で MDEM と呼ばれる一群に類似し、いっぽう、かなりの部分でいわゆる OS-MS と共通していた。しかし、C-MS とはかなり異なった特徴を有する疾患群と考えられた。症例を蓄積し再発性脱髄性疾患の概念を整理・一致させることが、これら疾患の病態研究には必須であると思われる。

結論

今後、さらなる臨床症例の蓄積をおこない、検討を加えることが、中枢神経の脱髄疾患の病態解明には重要と思われた。

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

Table 1 Clinical features, CSF findings and HLA profiles

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8
Sex	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female
Age at onset (y)	15	54	26	36	37	35	43	54
Initial attack	hemiparesis hemianopia	ATM	ATM	ATM	diplopia	dysarthria	retroperiaresis	ATM
Lesions	C, SC	C, SC	C, SC	C, SC, BS	C, SC, BS	SC, BS	SC, BS	SC, BS
Duration of relapsings (y)	5	3	9	6	5	3	10	15
Disease duration (y)	6	4	12	6	8	4	25	15
numbers of attacks	4	4	8	4	5	4	3	5
Therapy	MP, PE	MP	MP	MP	MP	MP, PE	MP	MP
final EDSS	3.5	9.0	3.0	2.5	8.5	1.5	2.5	8.5
CSF*								
OCB	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative	negative
WBC (/mm ³)	61	3	535	1	55	37	51	31
protein (mg/dl)	68	67	194	28	177	34	54	50
HLA-DRB1	0405, 080	0802, 080	1501, 160	0406, 080	0403, 080	0802, 140	0406, 080	1406, 1501
HLA-DPB1	0202, 050	0301	0201, 050	0201, 050	0501	0201, 050	0201, 050	0201, 0501

ATM: acute transverse myelitis, C: cerebrum, SC: spinal cord, BS: brain stem, MP: methylprednisolone, PE: plasmaexchange
 final EDSS: EDSS at the time of the last examinations, CSF: cerebrospinal fluid, OCB: oligoclonal IgG band
 *: The highest values of the WBC count and protein in each patient are shown

Table 2. Phenotype frequencies of HLA-DRB1 and -DPB1 alleles (%)

	8 patients	OS-MS (n=24)	C-MS (n=119)	controls (n=111)
DRB1				
0405	12.5	33.3	34.4	29.8
0403/0406	37.5	0.0	15.1	23.4
0802	62.5 ^{abc}	8.3 ^a	8.4 ^b	3.6 ^c
0803	25	16.7	18.5	17.1
1405	12.5	16.7	4.2	5.4
1406	12.5	8.3	2.5	1.8
1501	25	20.8	33.6 ^d	15.3 ^d
1602	12.5	4.2	0.8	1.8
DPB1				
0201	62.5	41.7	32.8	37.8
0202	12.5	4.2	7.6	5.4
0301	12.5	0.0	26.8	11.7
0501	87.5	83.3 ^f	65.5	63.1 ^f

OS-MS: Optico-spinal MS

C-MS: Conventional MS

a Corrected $p = .1728$

c Corrected $p < .0036$ (ORs = 44.6, 95%CI = 7.79-255)

b Corrected $p = .0180$

d Corrected $p = .0468$ (ORs = 2.80, 95%CI = 1.47-3.32)

視神経脊髄型多発性硬化症の臨床経過と血漿型 PAF-AH 遺伝子変異の検討

分担研究者 吉良潤一¹⁾

共同研究者 小副川学¹⁾、新野正明²⁾、越智博文¹⁾、菊地誠志²⁾、深澤俊行³⁾、
村井弘之¹⁾、田代邦雄²⁾

研究要旨

視神経脊髄型多発性硬化症(OS-MS)は、通常型 MS(C-MS)と比べ臨床、免疫および遺伝学的に異なることが報告されており、今回我々は、OS-MS における臨床的特徴の再評価を行うことを第1の目的とした。また、その遺伝学的背景を明らかにするために血漿型 platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) 遺伝子多型(G⁹⁹⁴→T)の検討を行った。OS-MS は、C-MS と比べ二次進行型の割合が有意に低く(4.6% vs. 29.1%、 $p = 0.0001$)、重症型 MS の割合が有意に高かった(55.4% vs. 29.8%、 $p < 0.0001$)。また C-MS は罹病期間と EDSS の間に相関関係を認めたが($r = 0.372$ 、 $p < 0.0001$)、OS-MS では相関は認められなかった($r = 0.185$ 、 $p = 0.1392$)。血漿型 PAF-AH 遺伝子頻度および対立遺伝子頻度は OS-MS、C-MS、健常群にて明らかな差異は認められなかった。しかし重症型 OS-MS では健常群と比べ、GT/TT の遺伝子型が有意に多く(44.1% vs. 27.2%、 $p = 0.0451$)、特に女性においてその傾向は著明であった(25.9% vs. 13.7%、 $p = 0.0231$)。すなわち重症型の女性 OS-MS では病態形成に血漿型 PAF-AH を不活化する遺伝子変異(G⁹⁹⁴→T)が関与していると考えられた。

研究目的

日本人における多発性硬化症において、これまでに OS-MS と C-MS という臨床免疫学および遺伝学的背景の異なる2つのタイプが報告されている¹⁾²⁾。今回我々は、その臨床的特徴の再評価を行うことを第1の目的とした。次にその遺伝学的背景を明らかにするために、日本人において様々な疾患との関連が報告されており³⁾⁴⁾⁵⁾、炎症を重篤化させる働きを有する血漿型 platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) 遺伝子多型の検討を行った。

研究方法

1) 対象

対象は McDonald の分類にて MS と診断された 216 例(男 56 例、女 160 例、採血時年齢 41.5±13.0 歳、発症年齢 30.1±12.0 歳)で、全例少なくとも 1 年以上の観察期間あり。EDSS は採血時 3.8±2.6。臨床経過は 169 例が再発緩解型で、47 例が 2 次進行型。そのうち 65 例(男性 9 例、女性 56 例)が OS-MS、151 例(男性 47 例、女性 104

1) 九州大学医学部神経内科

2) 北海道大学医学部神経内科

3) 北祐会神経内科病院

例)が C-MS で、OS-MS と C-MS にて観察期間は同等。また 213 例(男 89 例、女 124 例、34.7±10.1 歳)を健常対照とした。

また臨床経過 10 年以内に EDSS 5 以上に達する群に関して重症型と定義し、OS-MS では 34 例、C-MS では 29 例がこれに該当した。

2) 方法

まず MS 群における臨床経過の後向き調査を行った。次に患者および健常対照群より同意を得て、採血を行い、白血球より遺伝子を抽出し、血漿型 PAF-AH 遺伝子変異(G⁹⁹⁴→T)を OS-MS、C-MS、健常対照群にて PCR-RELF 法を用いて検討した。GG (normal)、GT (hetero)、TT (homo) の遺伝子型および G allele、T allele の対立遺伝子頻度の割合を統計学的に比較した。最後に分光学的方法⁶⁾に基づいて、血漿および血清 PAF-AH 活性を健常対照、OS-MS、C-MS 群にて測定。

研究結果

1) OS-MS および C-MS の臨床的特徴の比較

OS-MS では C-MS に比べて女性が多く(1:6.2 vs. 1:2.2、 $p = 0.0128$)、発症年齢が高かった(38.1±13.9 歳 vs. 26.7±9.2 歳、 $p < 0.001$)。EDSS は OS-MS 4.8±2.3、C-MS 3.5±2.7 であり、OS-MS でより重症であった($p < 0.001$)。OS-MS は 65 例中 62 例が再発緩解

型で、3例が2次進行型であり、C-MSは107例が再発緩解型であり、44例が2次進行型であった。二次進行型の割合はOS-MSで低率であった(4.6% vs. 29.1%、 $p=0.0001$)。重症型MSの割合はOS-MSにおいてC-MSと比べ、有意に高かった(55.4% vs. 29.8%、 $p<0.0001$)。またC-MSは罹病期間とEDSSの間に相関関係を認めただが($r=0.372$ 、 $p<0.0001$)、OS-MSでは相関は認められなかった($r=0.185$ 、 $p=0.1392$)。

2) OS-MS、C-MS及び健常対照群における血漿型 PAF-AH 遺伝子頻度と対立遺伝子頻度 (図1)

OS-MS、C-MS、健常群にて明らかな差異は認められなかった。また男女別では、女性においてOS-MSにおいてC-MSと比べ、GT/TTの頻度が高かったが(35.7% vs. 21.1%、 $p=0.0459$)。健常群とは有意差を認めなかった。

3) 重症型 OS-MS、C-MS 及び健常対照群における血漿型 PAF-AH 遺伝子頻度と対立遺伝子頻度

重症型OS-MSでは健常群と比べてGT/TTの遺伝子型が有意に多かった(44.1% vs. 27.2%、 $p=0.0451$)。特に女性においてその傾向は顕著であった(51.7% vs. 26.6%、 $p=0.0087$)。また女性においてはT alleleの頻度も重症型OS-MSで健常群と比べて有意に高かった(25.9% vs. 13.7%、 $p=0.0231$)。

4) 血清および血漿 PAF-AH 活性 (図2)

PAF-AH活性はGG、GT、TTの遺伝子型別に 40.8 ± 4.2 IU/l、 233.0 ± 52.8 IU/l、 523.2 ± 133.7 IU/lであり、GG群に比べ、GT、TT群にてそれぞれ有意に減少していた($p<0.0001$)。また、同一遺伝子型において、MS群において健常群と比べ、PAF-AH活性は有意に減少していた(GG: 493.7 ± 146.0 IU/l vs. 546.9 ± 131.0 IU/l、 $p=0.0223$ 、GT: 204.7 ± 47.1 IU/l vs. 258.0 ± 45.2 IU/l、 $p=0.0044$)。

考察

OS-MSはC-MSと比べ、高齢女性に多く、重症であるなどの特徴を有するが¹⁾²⁾、今回我々はC-MSではEDSSが罹病期間と相関するのに対し、OS-MSではその傾向がみられないことを見出した。このことは、OS-MSの一部に急激な症状の増悪をきたす重症型が存在するためと考えられた。一方、炎症の増悪に関与し得るPAFを分

解する血漿型PAF-AHの作用を不活化する遺伝子変異は欧米人では報告されていないが、日本人においては報告があり、脳卒中、虚血性心疾患、気管支喘息などでその病態との関与が示唆されている³⁾⁴⁾⁵⁾。今回OS-MSの重症型ではこの遺伝子変異が有意に高率であったことから、OS-MSの急激な重篤化への関与が示唆された。

結論

重症型の女性OS-MSでは病態形成に血漿型PAF-AHを不活化する遺伝子変異(G⁹⁹⁴→T)が関与している。

文献

- 1) Kira J, et al. Western versus asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 569-74.
- 2) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurology* 2003; 2: 117-27.
- 3) Hiramoto M, et al. A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val²⁷⁹→Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke* 1997; 28: 2417-20.
- 4) Yamada Y, et al. Identification of the G⁹⁹⁴→T missense mutation in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* 1998; 47: 177-81.
- 5) Stafforini DM, et al. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J Clin Invest* 1999; 103: 989-97.
- 6) Kosaka T, et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in more than 3000 healthy Japanese. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 179-83.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

図1. 血漿型PAF-AH遺伝子変異の頻度(G/T+T/Tの頻度)

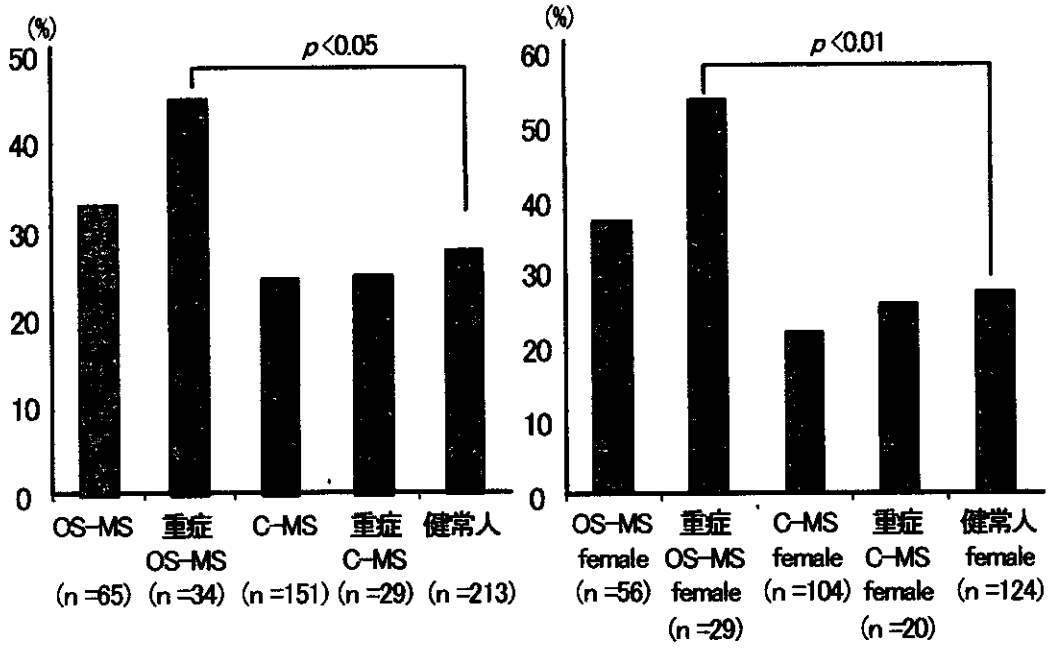
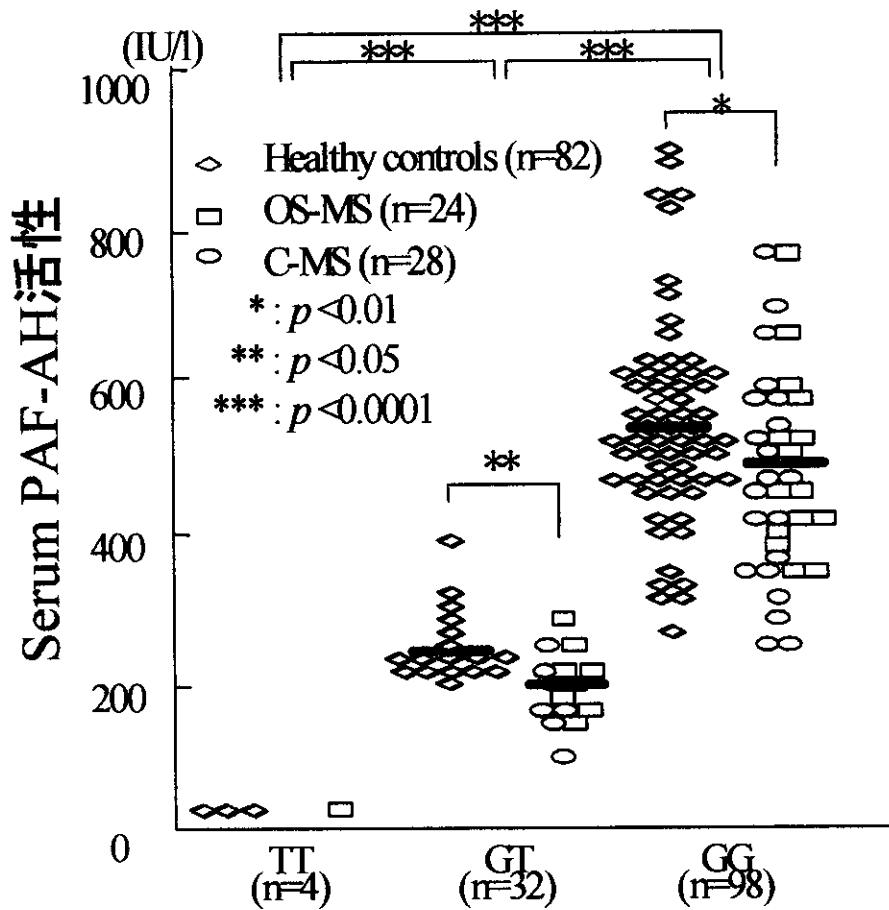


図2 血清PAF-AH活性



多発性硬化症をはじめとする中枢神経炎症性疾患における 髄液細胞内サイトカインの解析

分担研究者 村井弘之

共同研究者 梅 風君, 小副川学, 越智博文, 三野原元澄, 朴 華, 吉良潤一

研究要旨

多発性硬化症をはじめとする中枢神経炎症性疾患の髄液CD4陽性T細胞内サイトカイン産生能を直接測定することに成功した。Th細胞のプロフィールは末梢血と髄液内で異なっており、多発性硬化症および対照神経疾患ではIFN γ +IL-4細胞%が末梢血に比べ髄液で有意に高値であった。また、多発性硬化症では対照神経疾患と比較して髄液IFN γ +IL-4細胞%は有意に高かったことよりTh1シフトしていると考えられたが、通常型多発性硬化症では髄液の方が末梢血よりも、また視神経脊髄型多発性硬化症では末梢血の方が髄液よりもそのシフトの度合いが大きいと考えられた。高IgE血症を伴うアトピー性脊髄炎と寄生虫性脊髄炎とは全く異なる髄液Th細胞プロフィールを呈していた。寄生虫性脊髄炎は髄液において著明なTh2シフトを呈していたが、アトピー性脊髄炎は多発性硬化症同様のTh1シフトを呈していた。この両者は全く異なる病態を背景として持つことが示唆された。

研究目的

多発性硬化症 (MS) では髄液上清のサイトカインや髄液細胞のケモカインレセプターの発現をみた報告はあるが、髄液細胞内サイトカイン産生能を検討した報告はない。またアトピー性脊髄炎 (AM) や寄生虫性脊髄炎 (PM) でもまだ検討されていない。特に Th2 細胞では、2 型サイトカイン産生能と完全にリンクしたケモカインレセプター発現はまだ知られておらず、髄液細胞の機能をみるためには細胞内サイトカイン産生能を

測定することが極めて重要である。今回我々は MS をはじめとする各種中枢神経炎症性疾患における髄液 CD4 陽性 T 細胞の細胞内サイトカイン産生能を初めて測定することに成功したので、同一症例で末梢血と髄液の CD4 陽性 T 細胞を比較した成績を報告する。

研究方法

対象としたのは活動期の再発寛解型 MS 患者 9 名 (全員女性, 平均年齢 48.9 歳), AM 患者 4 例 (男 1 名, 女 3 名, 平均年齢 35.8 歳), PM 患者 2 例 (全例男性, 平均年齢 52.5 歳) と対照神経疾

患 (OND) 8 名 (男 4 名, 女 4 名, 平均年齢 53.5 歳) である。MS 患者の内訳は, 視神経脊髄型 (OS-MS) 4 名 (平均年齢 60.5 歳), 通常型 (C-MS) 5 名 (平均年齢 39.6 歳) であり, 対照神経疾患の内訳は, 頸椎症 2 例, てんかん 1 例, アルツハイマー病 2 例, 進行性核上性麻痺 1 例, 脊髄梗塞 1 例, 放射線脊髄症 1 例である。

細胞内サイトカイン産生能測定: 髄液細胞は採取後ただちに 800rpm, 4°C で 5 分間遠心し, 末梢血リンパ球は比重遠沈法で分離して得た。得られた細胞を PMA と ionomycin を含む刺激液を用い, 37°C で 4 時間インキュベートしたあと, CD4-PC5, IFN γ -FITC, IL-4-PE で染色しフローサイトメトリーで測定, CD4 陽性 T 細胞の intracellular IFN γ /IL-4 ratio (IFN γ +IL-4-細胞%/IFN γ -IL-4+細胞%) を算出した。CD4 陽性 T 細胞が 500 個未満しかカウントできなかった症例は解析から除外した。統計学的検討には non-parametric Mann-Whitney U Test を用いた。

ELISA: 細胞内サイトカインを測定した例と同一採取の髄液上清の IL-4, IFN γ を Biosource 社の ELISA キットを用いて独立して 2 回測定した。各 well には 50 μ l の髄液上清を使用した。

研究結果

1. 末梢血と髄液の比較

(1) IFN γ +IL-4 細胞%は MS 群, AM

群, OND 群にて末梢血に比べ髄液で有意に高値であったが, PM 群ではほとんど同レベルであった。(MS 群: $p=0.0017$, AM 群: $p=0.043$, OND 群: $p=0.021$).

(2) IFN γ -IL-4+細胞%は PM 群では末梢血に比べて髄液で著明に上昇していたが, 他群では末梢血と髄液で大差なかった。

(3) Intracellular IFN γ /IL-4 ratio は, C-MS 群と AM 群で末梢血に比し髄液で著明に上昇していたが (C-MS 群: $p=0.009$, AM 群: $p=0.043$), OS-MS 群ではむしろ逆に髄液で末梢血より低くなっていた ($p=0.39$).

2. 髄液における各群の比較

(1) MS 群と OND 群の比較では, IFN γ +IL-4-細胞%が MS 群で有意に高かった ($p=0.043$). MS 群全体でみると IFN γ -IL-4+細胞%は OND 群と比べて有意差はなかった ($p=0.44$) が, OS-MS の方が C-MS よりも高い傾向があったため, 結果として intracellular IFN γ /IL-4 ratio は OS-MS で 16.6, C-MS で 25.3 と統計学的有意差はないものの OS-MS で低い傾向となった (OS-MS vs C-MS: $p=0.14$).

(2) AM 群と OND 群を比較すると髄液 IFN γ -IL-4+細胞%, IFN γ +IL-4-細胞%ともに有意差は得られなかった。AM 群の髄液細胞サイトカイン産生能は MS 群と似たパターンを呈した。

(3) PM 群は OND 群に比し, 髄液中の IFN γ -IL-4+細胞%が著増し, かつ IFN

γ +IL-4細胞%が低値という特異なパターンを呈した。この結果、intracellular IFN γ /IL-4 ratio は著減していた。

3. 髄液上清と髄液細胞のサイトカインパターンの比較

ELISA では、髄液上清の IL-4 は全例検出感度以下、IFN γ は AM 群：2.68 pg/ml, MS 群：2.67 pg/ml, PM 群：2.52 pg/ml, OND 群：2.77 pg/ml と、4 群間で有意差は認められなかった。したがって、髄液上清のサイトカインパターンと髄液細胞のサイトカイン産生能は全く異なっていた。

考察

PM 群を除く全ての群で IFN γ 産生細胞%が髄液中で末梢血より有意に高いことが示され Th 細胞のプロフィールは末梢血と髄腔内では大きく異なっていることが示唆された。

MS 群では OND 群に比べて IFN γ +IL-4細胞%が有意に高く、髄液細胞はより Th1 へとシフトしていることが示された。MS を OS-MS と C-MS とに分けると、C-MS では末梢血より髄液でより Th1 へとシフトしていたが、OS-MS では逆に末梢血で OND 群に比し Th1 へのシフトが著明で髄液ではむしろ Th1 シフトが OND 群と同レベルまで軽減していた。

高 IgE 血症を伴う脊髄炎である AM と PM の両者は全く異なったプロフィールを呈した。AM 群は MS 群に似たパター

ンをとったのに比べ PM 群では IFN γ -IL-4+細胞%が著増しており、著明な Th2 シフトが起きていることが示唆された。このことから、この両者は髄液細胞の免疫動態が全く異なることが明らかとなった。

髄液上清を用いた ELISA では IL-4 は検出できず、IFN γ も 4 群間で差がなかったことより、髄液細胞内サイトカイン測定は ELISA よりも髄腔内の免疫動態をより正確に反映し、有用な免疫学的パラメーターであると考えられる。

結論

中枢神経炎症性疾患の髄液 CD4 陽性 T 細胞内サイトカイン産生能を直接測定することに成功した。MS では OND と比較して髄液 IFN γ +IL-4細胞%は有意に高かった。OS-MS と C-MS は末梢血と髄液とで比較すると、異なった各コンパートメント間の免疫動態を示した。高 IgE 血症を伴う脊髄炎である AM と PM は全く異なった病態を背景として持つことが示唆された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

表：髄液細胞および末梢血におけるCD4陽性T細胞内サイトカイン

	n	CSF			PBL		
		IFN γ -IL-4+	IFN γ +IL-4-	IFN γ /IL-4	IFN γ -IL-4+	IFN γ +IL-4-	IFN γ /IL-4
		MS	9	2.2	40.3	21.4	2.3
OS-MS	4	2.6	39.1	16.6	1.9	17.4	21.1
C-MS	5	1.8	41.4	25.3	2.7	20.1	8.3
AM	4	2.2	37.2	18.3	3.1	15.7	5.1
PM case 1	}2	13.7	15.6	1.1	3.5	20.0	5.8
PM case 2		21.7	19.1	0.9	4.6	13.7	3.0
OND	8	2.0	29.0	19.7	3.5	17.7	6.3

(PMの2例以外は、各群の平均値を示す)

図1 末梢血と髄液の比較 (IFN γ +IL-4⁺細胞%)

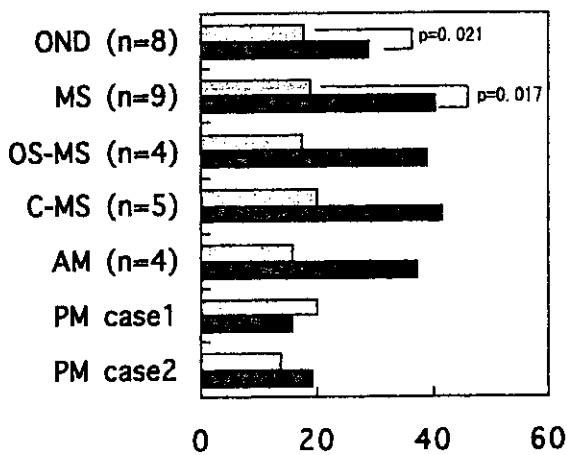


図2 末梢血と髄液の比較 (IFN γ -IL-4⁺細胞%)

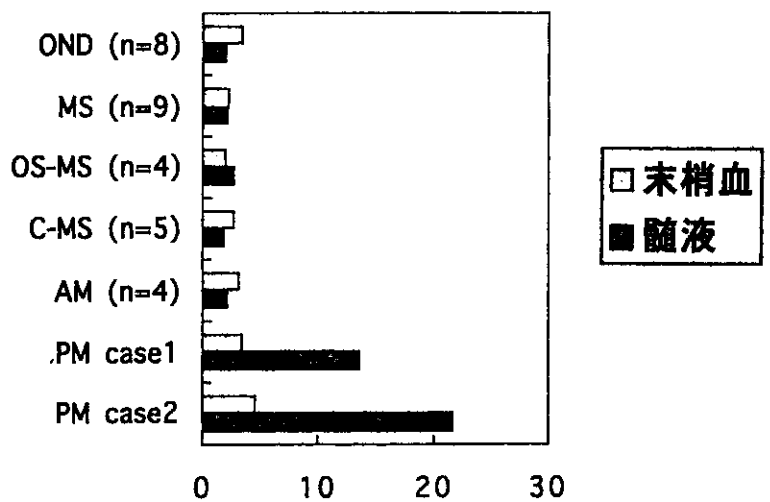


図3 末梢血と髄液の比較 (IFN γ /IL-4)

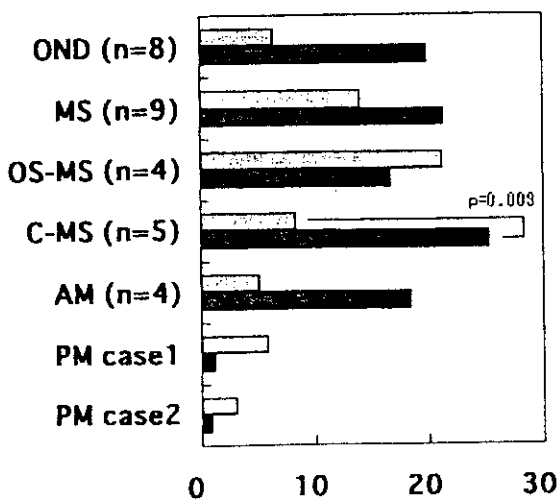
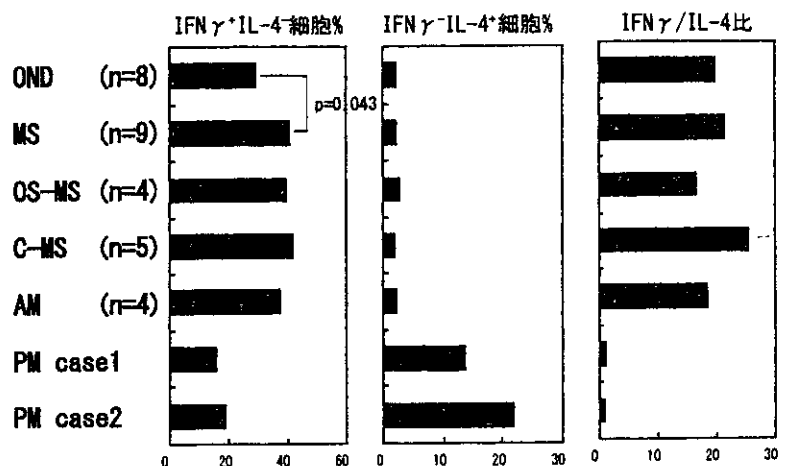


図4 髄液における各群の比較



多発性硬化症の病型と免疫病態の解析

班 員 糸山泰人¹⁾

共同研究者 藤原一男¹⁾、中島一郎¹⁾、三須建郎¹⁾、藤盛寿一¹⁾、成川孝一¹⁾、
馮 娟¹⁾、佐藤 滋²⁾、高瀬貞夫²⁾

研究要旨

視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)の通常型 MS(CMS)と異なる髄液中の免疫病態の有無を検討するため、髄液の4種類のケモカイン(IP-10, TARC, Eotaxin, MCP-1)濃度測定、フローサイトメーターによる髄液 T 細胞の Th1/Th2 関連ケモカイン受容体の発現解析及び髄液 IgG サブクラス濃度測定を実施した。IP-10, TARC, Eotaxin は両 MS 群で対照群より有意に高値だったが、MCP-1 は CMS のみが対照群より有意に低値だった。髄液中の CD4 陽性細胞における CCR5 発現率は、OSMS では CMS より有意に低かった。髄液総 IgG 濃度は両 MS 群で対照群より有意に高かったが、髄液総 IgG に対する IgG1 の比率が CMS では OSMS や対照群に比べて有意に高かった。したがって OSMS の免疫病態への Th1 反応の関与は CMS よりも少ないことが示唆された。

研究目的

視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)¹⁾は、その特異な病変分布に加えて、女性優位、長い脊髄病変、オリゴクローナル IgG バンド(OB)陰性など、通常型 MS(CMS)と異なる特徴を有する。しかしながら、OSMS と CMS の免疫病態の相違については不明な点が多い。免疫細胞上に発現しているケモカイン受容体及びそのリガンドは、免疫調節に関わる重要な分子群として近年活発に研究が行われている。また髄液 IgG サブクラスは、疾患により特徴的なパターンを取ることが明らかになってきた。我々は、これらの細胞性及び液性免疫の観点から2つのMS病型を比較検討した。

研究方法

1)東北大学神経内科

2)広南病院神経内科

以下に述べる MS の検体はいずれも診断確実な再発寛解型 MS(OSMS 10 例, CMS 21 例)であり、急性増悪期のステロイドパルス療法前に採取したものである。対照群(17 例)は、緊張型頭痛や心身疾患など非炎症性疾患症例である。

(1)髄液ケモカイン濃度

ELISA 法により髄液中4種類のケモカイン(IP-10, TARC, Eotaxin, MCP-1)濃度を測定した。

(2)T 細胞での Th1/Th2 関連ケモカイン受容体の発現

MS の末梢血及び髄液を用いた。単核球を分離し、下記の分子のモノクローナル抗体で染色した。フローサイトメーターにて CD4 及び CD8 陽性細胞における CCR5, CXCR3 及び CCR3 の発現率を測定した。

(3)髄液 IgG サブクラス濃度

髄液および血清の各 IgG サブクラス(IgG1, IgG2,

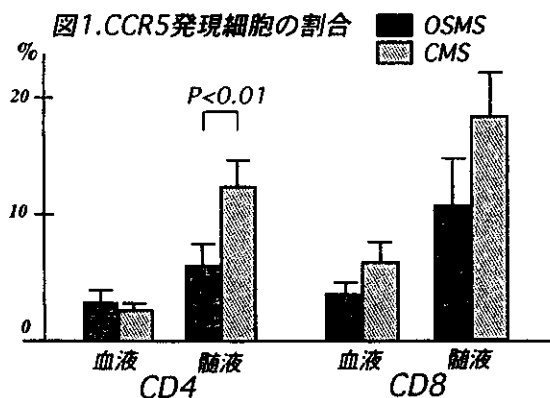


表1.病型別の髄液IgGサブクラスの割合

	IgG1%	IgG2%	IgG3%	IgG4%
OSMS	63.2±8.2	30.2±8.3	2.7±1.0	3.9±5.3
CMS	77.2±8.0*	17.9±4.5*	1.8±2.3	3.1±4.4
Control	65.0±10.2	30.4±9.3	4.0±3.4	0.6±0.9

*:P<0.01 (vs. OSMS, Control)

IgG3 及び IgG4)濃度を ELISA 法にて測定し型間で各サブクラスの割合を比較した。

研究結果

(1)IP-10, TARC, Eotaxin は OSMS と CMS はともに対照群より有意に高値だった。MCP-1はCMSのみが対照群より有意に低値をとった。いずれも、OSMS と CMS では有意差を認めなかった。

(2)末梢血中のサブセットは両群で有意差はみられなかった。髄液中の CD4 陽性細胞における CCR5 発現率は、OSMS では CMS より有意に低かった(図 1)。一方 CXCR3 の発現率は両群でほぼ同レベルであった。CCR3 も両群で有意差は認められなかった。

(3)髄液総 IgG 濃度は OSMS と CMS との間に有意差はなく、いずれも対照群よりも有意に高かった。髄液総 IgG に対する IgG1 の比率が CMS では OSMS や対照群に比べて有意に高く、IgG2 の割合が CMS で有意に低かった(表 1)。一方、IgG3 や IgG4 の比率は有意差を認めなかった。髄液中の各 IgG サブクラスの割合は OSMS と対照群では差がみられなかった。血清中の IgG サブクラスでは、OSMS、CMS、対照群の各群間で濃度、割合ともに差はなかった。

考察

今回解析した 4 種のケモカインは Th1/Th2 及び他の種々の免疫細胞に対する遊走性を誘導する。それらのいずれも OSMS と CMS で有意差が認められず、この 2 つの MS 病型の免疫病態には共通する部分があることが推察される。一方最近、CMS と異なる OSMS の神経病理学的所見として、免疫グロブリンや補体の沈着など液性免疫の関与が報告され注目されている。我々の検討では、OSMS

の髄液中では Th1 サブセットである CCR5 陽性 CD4 細胞の割合が CMS より低かった。またヒトの疾患では、IgG1 と IgG3 が Th1 に関連し、IgG4 が Th2 に関連するとの報告がある。今回 CMS では髄液中の IgG1 が上昇しており、欧米からの報告と同様に Th1 関連免疫反応の関与が強く示唆されたが、OSMS ではこの IgG1 の上昇が認められなかった。したがって、OSMS の免疫病態への Th1 反応の関与は CMS よりも少ないことが示唆された。

結論

視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)は通常型MS(CMS)に比べて髄液中の免疫病態への Th1 反応の関与は CMS よりも少ないことが示唆された。

文献

1) Misu T, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. Brain 125:2460-2468, 2002.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

早期の再発・寛解型多発性硬化症患者における免疫病態-中枢神経の内と外-

分担研究者 松井 真¹⁾

共同研究者 王会雲¹⁾、荒谷信一¹⁾、齋田孝彦¹⁾、松島綱治²⁾

研究要旨

再発・寛解型多発性硬化症 (MS) 患者の免疫病態を明らかにする目的で、免疫学的背景の二次的変化が関与する可能性の少ない発症後比較的早期のMS患者で、ケモカイン受容体発現に関して末梢血と髄液結果を対比し、有用な免疫学的指標を抽出することを試みた。その結果、早期の活動期MS患者の末梢血では、CXCR3陽性Th1細胞集団が上昇を示し、活動性モニタリングに使用し得る可能性が示唆された。他方、CD8+CXCR3+細胞は活動期髄液中で減少し、中枢神経内では免疫制御性の機能を担っている可能性があることが判明した。

研究目的

多発性硬化症 (MS) は、炎症惹起性サイトカインを放出するTh1細胞による自己免疫機序が推定されている。したがって、Th1/Th2バランスを反映する免疫モニタリングシステムを確立することができれば、疾患活動性の変化をいち早く検知して適切な治療に結びつけることができる可能性がある。リアルタイムで情報を提供でき、しかも再現性の良い臨床検査としては、リンパ球亜分画のflow cytometryが適しているが、末梢血検査は外来でも施行可能である。今回われわれは、再発・寛解型多発性硬化症患者の免疫病態を明らかにする目的で、免疫学的背景の二次的変化が関与する可能性の少ない発症後比較的早期のMS患者で、特にケモカイン受容体発現に関して末梢血と髄液結果の対比を行い、さらにMRIや他の髄液パラメータとの関連にも留意して、有用な免疫学的指標を抽出し、その意義を明らかにすることを試みた。

研究方法

対象は発症5年以内の再発・寛解型MS (RRMS) 34例 (女性22名、男性12名) で、各々独立した活動期 (n=33) と非活動期 (n=12) に計45回の検索機会を得た。このうち、24回の活動期と8回の非活動期には血液と髄液の同日検索を、残り13回 (9活動期と4非活動期) には血液検体のみを検索した。全45回のうち37回は、3日以内に脳および脊髄の造影MRI検査を施行することができた。さらに、血液サンプルについては、12名の健常対照群も設定した。

末梢血単核球は型通り比重遠沈法で得た。髄液は、細胞数を算定した残りを4℃下800rpmで8分間低速遠沈して髄液細胞を回収した。得られた細胞は、染色1項目あたり50 μ lの2.5%FCS添加PBSに浮遊させ、以下のようなFITC/PE標識抗体の組み合わせにより二重染色を行った。CD20/CD2, CD3/CD8, CD4/CCR3, CCR4/CD4, CD4/CCR5, CD8/CCR5, CXCR3/CD4, CXCR3/CD8, CD4/CD25, CD4/CD26, CD4/CD29, CD4/CD45RA, CD8/CD11a.

1) 国立療養所宇多野病院臨床研究部・神経内科

2) 東京大学医学部分子予防医学

各項目の二重染色はいずれも4℃で45分間行い、フローサイトメトリーにより蛍光陽性細胞を算定した。細胞回収後の髄液については、アルブミンやIgGの測定を行い、IgG indexや中枢神経内IgG1日産生量などのパラメータを算出した。

研究結果

(1) 活動期MS末梢血では、非活動期MSに比して、CD4+CXCR3+ Th1細胞およびCD4+CD29+ helper inducer細胞の増加が認められ、前者はMRI画像上の造影病巣数と有意の相関を示した。

(2) 活動期MS髄液では、非活動期MSに比して、細胞数増加とIgG indexの上昇が認められ、CD8+CXCR3+細胞は減少していた。後者は、髄液細胞数およびIgG1日産生量と負の相関を示した。活動期MSの髄液は、同日採取した血液に比して、CCR5やCXCR3を発現したCD4陽性Th1細胞、およびCD4+CCR3+ Th2細胞の存在率が高く、対照的に、CD4+CCR4+ Th2細胞はごく少数存在するのみであった。

考察と結論

早期の活動期RRMS患者の末梢血では、CXCR3陽性Th1細胞集団が炎症病巣形成と関連した上昇を示し、特定の患者についての経時的な活動性モニタリングに供することができる可能性が示唆された。対照的に、CXCR3を発現したCD8細胞は、活動期髄液中で減少し、しかも炎症や他の免疫指標と負の相関を示したことから、免疫制御性の機能を担っている可能性があると考えられた。即ち、同一の機能的抗原が、中枢神経系の内と外ではMSの病態に対して異なる関与をしている可能性が示唆された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

多発性硬化症の新規治療法の評価： 髄液サイトカインの同時多数測定法

分担研究者 田平 武¹⁾

研究要旨

ルミネックスを用いて MS 患者、MS 髄液のサイトカインパターンを対照炎症性疾患と比較した。MS では IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IFN- γ 、TNF- α の増加があることが分かった。寛解期の MS ではこれらのサイトカインは低かった。この方法は MS の治療の評価に応用できる可能性がある。

共同研究者

原 英夫¹⁾、吉良潤一²⁾、藤原一男³⁾、
高瀬貞夫⁴⁾

研究目的

MS は自己に反応する T 細胞が中枢神経系に侵入し、その結果誘導される脱髄疾患で、病巣に浸潤する炎症細胞が産生するサイトカインが病態を反映すると考えられている。従って髄液中のサイトカインは新規治療法の評価に有用であると考えられる。しかし、これまで多くのサイトカインが単発的に測定されてきたが、同じ検体を用いて多数のサイトカインを同時測定し比較した研究はない。本研究は、ルミネックスを用いて多数のサイトカインを同時に測定し、それぞれの病態に特徴的なサイトカインパターンを明らかにすることを目的とする。

研究方法

髄液は診断の為に採取され、残りが -20℃ 以下で保存されていた検体を用いた。サイトカインの測定はルミネックス(日立ソフトウェア)を用いた。対象は、多発性硬化症(急性期) 18 例、対症として無菌性髄膜炎 5 例、多発性硬化症(寛解期) 1 例、慢性再発性脱髄性多発神経炎 2 例、ギラン・バレー症候群 1 例である。

(倫理面への配慮)

最近の検体は病態の研究の為に使用することがあることを明記した説明書を用いてインフォームドコンセントをとって採取されている。ここに用いた検体は、症例数が多くない疾患である為に昔採取した検体も含まれている。このような古い検体については必ずしもインフォームドコンセントがとられていないが、対象とする疾患の病態がまだよく分かっていないものであるところから、病態診断の一環として行われたものであり、倫理的に問題とはならない。

- 1) 国立療養所中部病院長寿医療研究センター
- 2) 九州大学医学部神経内科
- 3) 東北大学医学部神経内科
- 4) 広南病院

研究結果

IL-2、IFN- γ は急性期に他の炎症性疾患に比し高値を示した(図 1-3)。IL-4、IL-6、IL-10 も高い傾向を示した。中でも IL-5 は他疾患で全く上昇を認めず、急性期 MS で特異的に上昇がみられた(図 4)。

考察

今回 MS 患者髄液においてルミネックスを用いた新しいサイトカイン測定法を導入した。ルミネックスの原理は 100 種類のビーズに 100 種類のサイトカイン抗体を固定し、それを髄液と混合し、それぞれのサイトカインに特異的な蛍光標識二次抗体を用いて測定するものである。測定器はフローサイトメーターのような原理で、ビーズのフローを第 1 蛍光でそのビーズの種類を検出し、第 2 蛍光で抗体と結合した各サイトカインの反応強度をみるものである。この方法ではわずか 50 μ l という少量の髄液で理論的には 100 種類のサイトカインが同時に測定できることになる。現在は入手できるキット(Biosource International)に限界があり、また価格の面からも測定できるサイトカインには限界がある。その感度は ELISA とほぼ同等であるが、低い値は ELISA と同様に不正確となる。

今回の結果で急性期の MS は IL-2、IFN- γ 、TNF が高値を示し、これまでの報告を確認する結果となった。最も興味深い結果は IL-5 が他のどの疾患でも検出限界以下であっ

たが、急性期 MS で高値を示したことである。これらのサイトカインは 1 例のみではあったが寛解期 MS ではいずれも低値となっており、治療の指標として利用できるものと期待される。今後寛解期の症例を増して検討するとともに、治療の前後をペアーとして検討する予定である。

結論

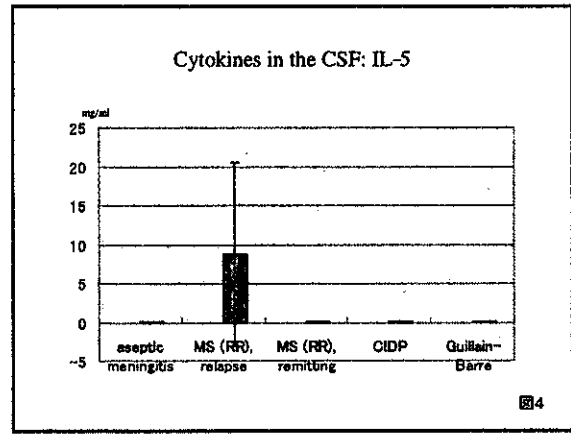
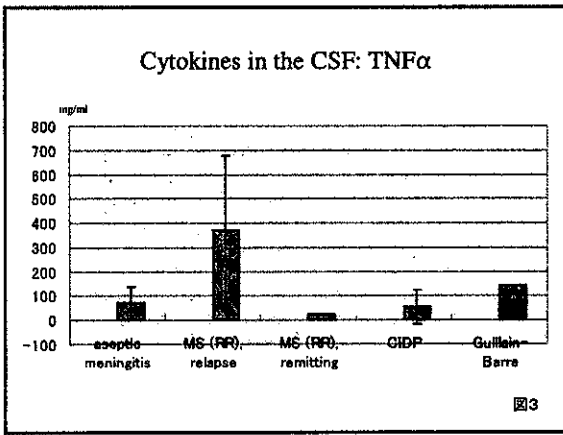
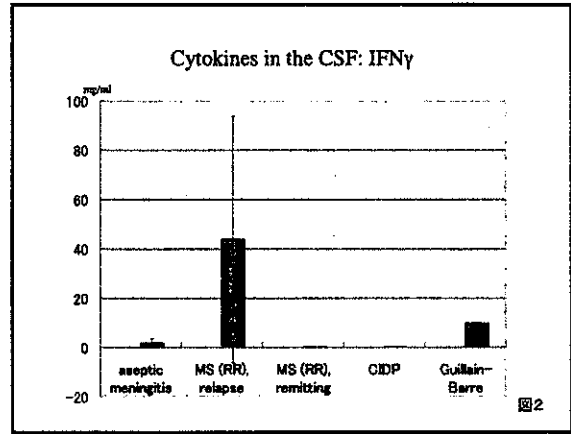
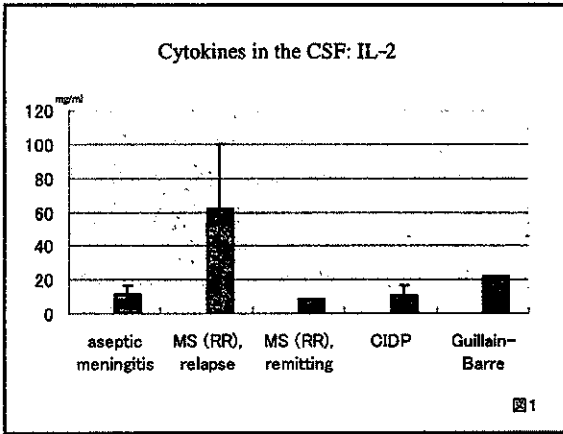
急性期 MS 患者髄液では IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、IL-5、IL-10 が高値を示し、これらのサイトカインのルミネックスによる測定が治療法の評価に有用であると考えられる。

健康・危機情報 なし

知的所有権の出願・登録状況 なし

特許取得： なし

実用新案登録： なし



多発性硬化症の非活動期における 末梢血ケモカインレセプター CCR5、CCR3

分担研究者 野村恭一¹⁾

共同研究者 木下俊介¹⁾、富岳 亮¹⁾、大島裕紀¹⁾、滝澤功一¹⁾、高濱美里²⁾
高砂子由佳子¹⁾、大貫 学²⁾、三井隆男¹⁾、島津邦男¹⁾

研究要旨

目的：多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の再発メカニズムを解明のために、寛解再発型の多発性硬化症 (RR-MS) 患者の非活動期における末梢血リンパ球ケモカインレセプターを解析した。**対象・方法：**RR-MS 20 例、MS と同年齢の健常者 (HC) 20 例を対象とし、リンパ球表面のケモカインレセプター (CCR5、CCR3) は、PE 標識ケモカインレセプター抗体と FITC 標識抗体 (CD4、CD8) を用いて二重染色フローサイトメトリー法で測定した。**結果：**MS 非活動期において、末梢血リンパ球の Th1/Th2 バランス (CD4+細胞の CCR5/CCR3 比)、Tc1/Tc2 バランス (CD8+細胞の CCR5/CCR3 比) は HC と比べ有意差を認めなかったが、ケモカインレセプター (CCR5、CCR3) の表出は CD4 細胞、CD8 細胞のいずれも有意の高値を示した。**結語：**MS 活動期のみならず非活動期においても、末梢血リンパ球はケモカインに対して過剰に反応しやすい状態にあることが示された。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) における末梢血ケモカイン・ケモカインレセプターの報告は、活動期の検討が少数においてのみ認められる。今回我々は、寛解再発型の多発性硬化症 (RR-MS) 患者の非活動期の末梢血リンパ球表面ケモカインレセプターを解析し、MS の免疫動態について検討した。

研究方法および対象

RR-MS 20 例、MS と同年齢の健常者 (HC) 20 例を対象とし、非活動期 MS において末

梢血リンパ球表面ケモカインレセプターについて検討した。MS の診断は Poser らの診断基準に従った。MS 非活動期は、神経症候の再発後 2 ヶ月以上にわたり神経症候の変動を認めないものとした。リンパ球表面のケモカインレセプターは PE 標識ケモカインレセプター抗体 (CCR5、CCR3) と FITC 標識抗体 (CD4、CD8) を用いて二重染色フローサイトメトリー法で測定した。

研究結果

MS 非活動期のケモカインレセプターの検討では、① CCR5+細胞において、CD4+ (Th1) 細胞は $1.7 \pm 0.8\%$ 、HC の $1.0 \pm 0.6\%$ と比べ有意の高値を示した ($p=0.001$)。

1) 埼玉医科大学 神経内科

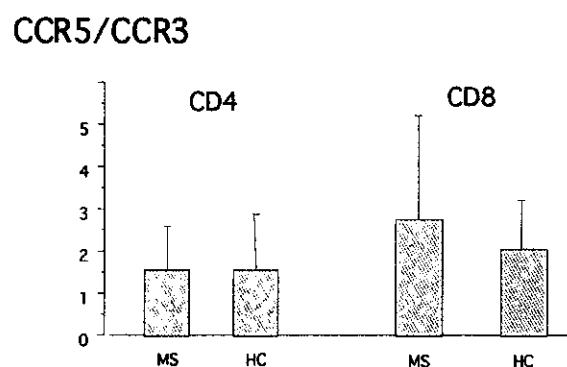
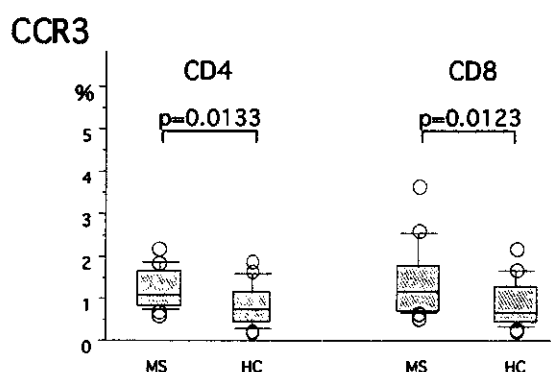
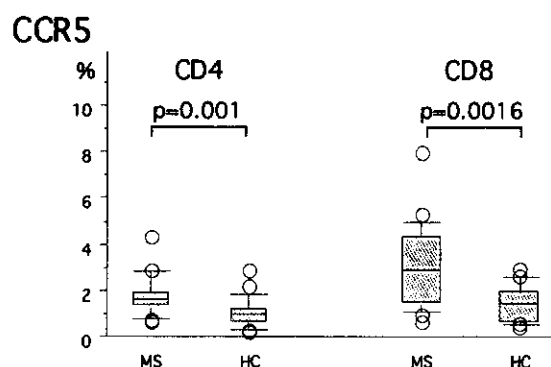
2) 埼玉医科大学 総合医療センター第4内科

さらに、CD8+ (effector/memory) 細胞は $3.0 \pm 1.8\%$ 、HC の $1.4 \pm 0.8\%$ と比べ有意の高値を示した ($p=0.0016$)。CCR5+細胞の CD4+/CD8+ 比は 0.7 ± 0.4 、HC の 0.8 ± 0.5 と比べ有意差を認めなかった。CCR5+細胞での CD4+細胞と CD8+細胞の和は $4.7 \pm 2.5\%$ 、HC の $2.4 \pm 1.1\%$ と比べ有意の高値を示した ($p=0.001$)。② CCR3+細胞において、CD4+ (Th2) 細胞は $1.3 \pm 0.5\%$ 、HC の $0.9 \pm 0.5\%$ と比べて有意の高値を示した ($p=0.0133$)。さらに、CD8+細胞は $1.4 \pm 0.8\%$ 、HC の $0.9 \pm 0.5\%$ と比べ有意の高値を示した ($p=0.0123$)。CCR3+細胞の CD4+/CD8+ 比は 1.1 ± 0.5 、HC の 1.2 ± 0.8 と比べ有意差を認めなかった。CCR3+細胞での CD4+細胞と CD8+細胞の和は $2.7 \pm 1.1\%$ 、HC の $1.7 \pm 0.8\%$ と比べ有意の高値を示した ($p=0.001$)。③ CCR5+/CCR3+ 比では、CD4+細胞の Th1/Th2 比は 1.5 ± 1.0 、HC の 1.6 ± 1.3 と比べ有意差を認めなかった。また、CD8+細胞の CCR5+/CCR3+ 比 (Tc1/Tc2 比) は 2.7 ± 2.5 、HC の 2.0 ± 1.2 と比べ有意差を認めなかった。

考案

RR-MS 非活動期における末梢血リンパ球サブセットの我々の検討では、CD4 系の活性化 T 細胞、helper-inducer 細胞は高値を示し、CD8 系の suppressor-effector 細胞、cytotoxic or NK 細胞は低値を認めた¹⁾。既に MS 活動期においては活性化 CD4 細胞、helper-inducer 細胞が高値を示し²⁾、CD8 系 T 細胞ならびに NK 細胞は低値を示すことが知られている³⁾。我々の検討では、非活動期においても既に免疫状態の異常を認め、CD4 系のみならず CD8 系抑制 T 細胞の異常が示された¹⁾。

今回のケモカインレセプターの解析では、CD4 (Th1, Th2)、CD8 (effector/memory)



The chemokine receptor on lymphocytes in patients with multiple sclerosis and healthy controls.

細胞は共に高値を示したが、Th1/Th2 および Tc1/Tc2 バランスには異常がなかった。従来、MS 活動期では Th1 優位とされるが⁴⁾、非活動期ではバランスに異常はなく、ケモカインレセプターの表出は共に高値を認め、ケモカインに対して免疫応答が過剰に反応しやすい状態にあるものと考えた。今後さらにケ