

胸腺腫に対する術前ステロイドパルス療法の効果

- 進行した胸腺腫に対し術前ステロイドパルス療法を施行した
- 腫瘍縮小効果はWHO分類のType B1で著明で、平均縮小率は72%であった
- 高酸素下で胸腺腫を培養するシステムで解析した結果、リンパ球、腫瘍細胞双方のアポトーシスにより腫瘍縮小が見られることを解明した



投与前



投与後

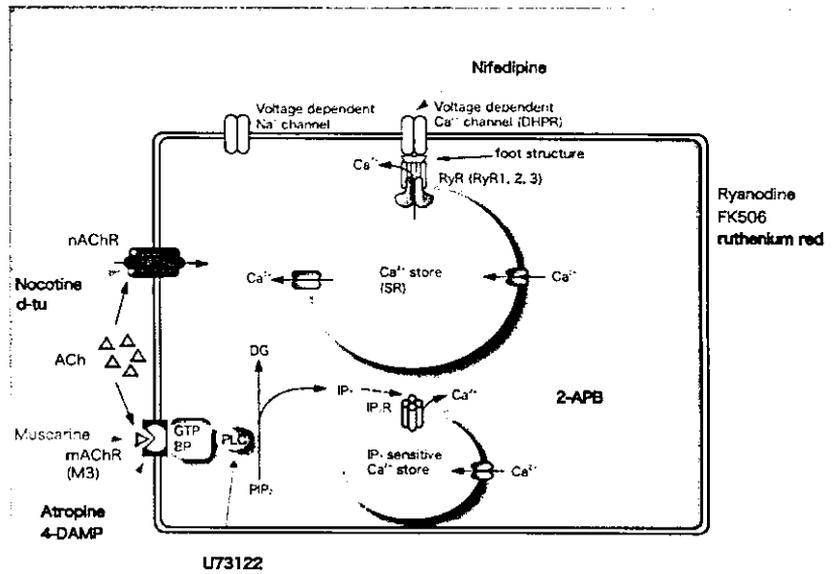
解 説

- MGの胸腺腫合併率は約30%で、胸腺摘出の有効率は約70%といわれている。
- 進行胸腺腫に対し腫瘍縮小目的に術前ステロイドパルス療法を施行した。メチルプレドニゾン1g×3日間を2クール術前に使用することで図のごとく明らかに腫瘍の縮小が見られる例もある。
- 検討した結果、胸腺腫の組織分類によりこの効果は異なり、平均縮小率はWHO分類 Type AB 14%, B1 72%, B2 35.3%, B3 8.3%であった。特にリンパ球を多く含むType B1での有効率は高く、アポトーシスによるものと考えられた。
- 我々はマウスのFTOC (fetal thymus organ culture) の技術をヒトで応用し、高酸素下で胸腺腫の培養システムを作成しこのメカニズムを解明した結果、リンパ球だけではなく腫瘍細胞もアポトーシスに陥っていた。

骨格筋培養細胞の細胞内カルシウム濃度に対する免疫抑制薬の影響

◆ 重症筋無力症 (MG) のアセチルコリン受容体抗体測定に使われている骨格筋培養細胞TE671/RDが、ニコチン性AChRに加えてムスカリン性AChRを発現しており、さらにリアノジン受容体とイノシトール三リン酸受容体の両方が機能している特異な細胞であることを証明した。

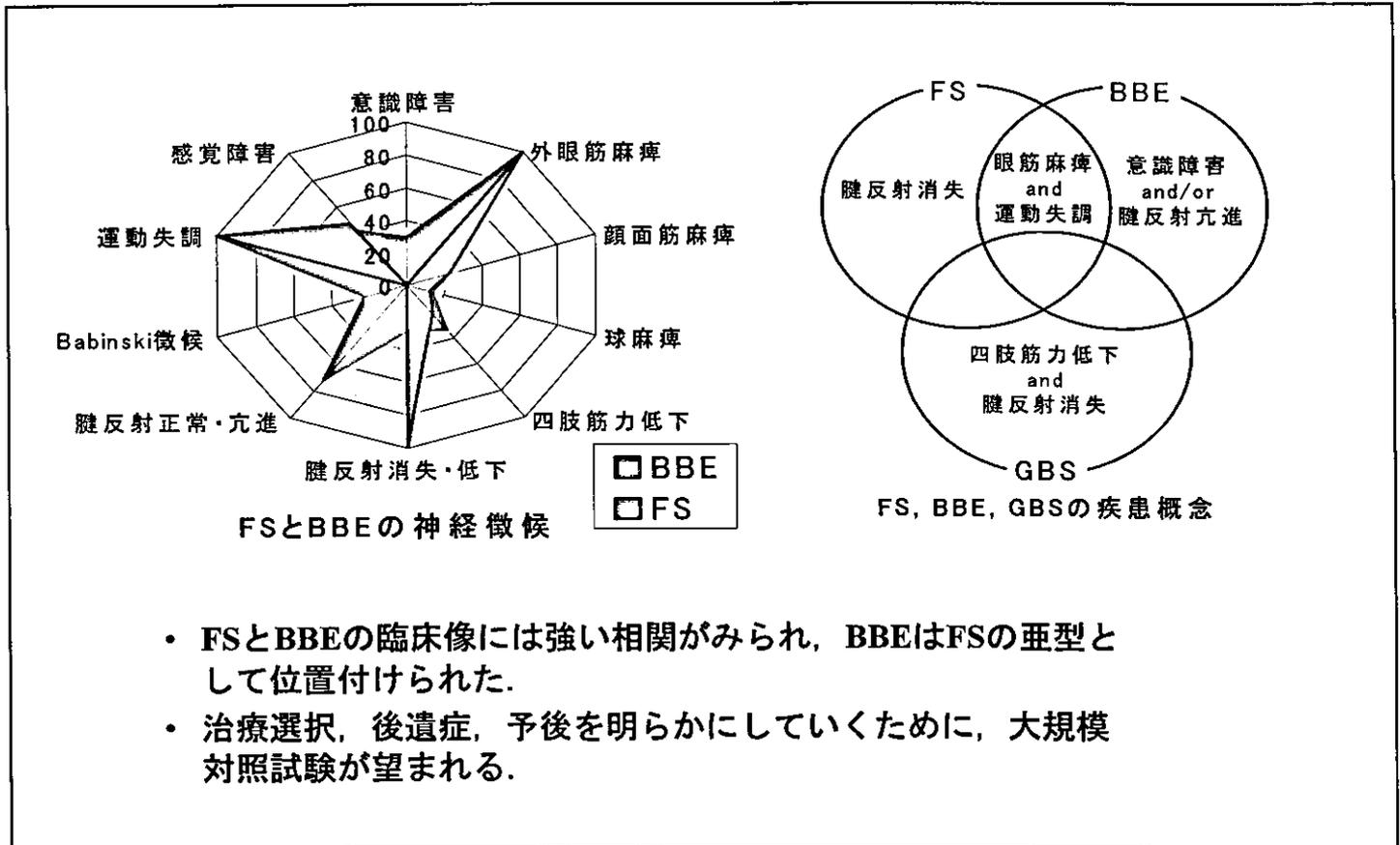
◆ 免疫抑制薬タクロリムスはアセチルコリン添加による細胞内カルシウム濃度上昇を増加させるが、プレドニゾン、アザチオプリンは減少させることがわかった。タクロリムス服用後、MG患者では早期に筋力回復をみる例があり、細胞内カルシウム濃度増加が関与している可能性が示唆された。



解 説

- MGの診断にニコチン性AChR抗体の測定は有用であるが、現在はヒト由来横紋筋肉腫細胞TE671/RDからAChR粗分画を分離したのものを使ったRIAが広く使われている。
- TE671/RDではニコチン性AChRに加えて、ムスカリン性AChRが発現・機能しており、さらに骨格筋に特徴的なリアノジン受容体 (RyR) を介した細胞内カルシウム濃度調節機構のみならず、平滑筋に特異的なイノシトール三リン酸受容体を介した経路も機能していることがわかった。
- すなわち、TE671/RD細胞は骨格筋と平滑筋の性質を持ったハイブリッド型の細胞である。
- ACh添加後の細胞内カルシウム濃度上昇を指標に免疫抑制薬の影響を見たところ、タクロリムスは細胞内カルシウム濃度のピークを増加させるがプレドニゾン、アザチオプリンは逆に減少させることがわかった。MG患者の中にはタクロリムス服用後数日のうちに筋力の回復がみられる例があり、この現象の一部を説明できるのではないかと。

Fisher症候群とBickerstaff脳幹脳炎の異同： 多数例での検討



- FSとBBEの臨床像には強い相関がみられ、BBEはFSの亜型として位置付けられた。
- 治療選択、後遺症、予後を明らかにしていくために、大規模対照試験が望まれる。

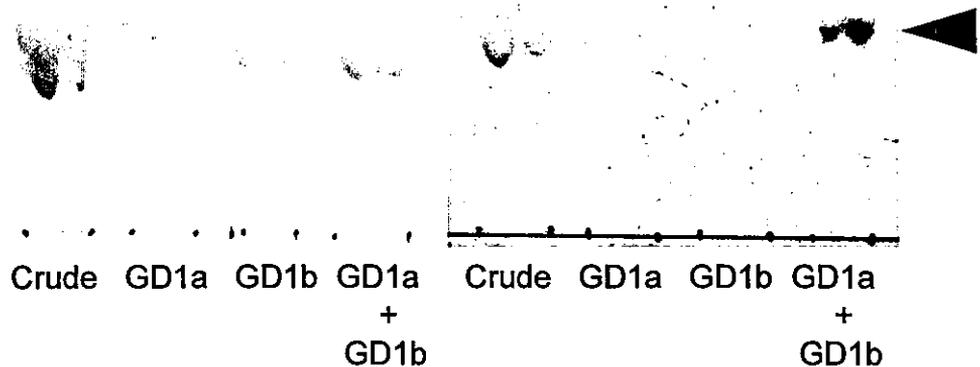
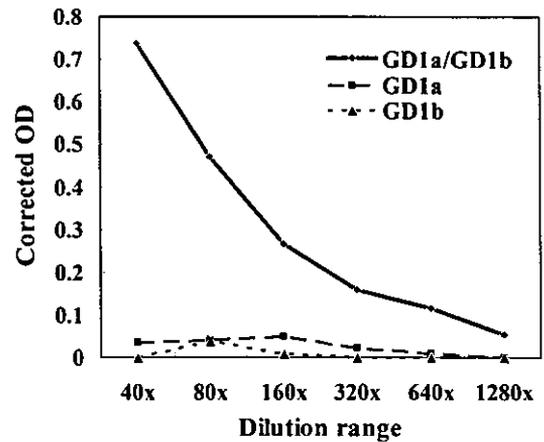
解 説

- Fisher症候群 (FS) は、Guillain-Barré症候群 (GBS) の亜型として位置づけられているが、Bickerstaff脳幹脳炎 (BBE) との異同は明らかにされていない。
- 発症から4週以内に極期に達する比較的左右対称性の外眼筋麻痺と運動失調に加えて、腱反射低下・消失を伴う症例をFS、意識障害もしくは腱反射正常・亢進を伴う症例をBBE。
- FSとBBE、100例ずつを対象に臨床解析を行った。疾患対照として、GBS 100例を用いた。
- FSとBBEは、共通して上気道炎の先行感染症状と複視で発症する例が多かった。脳神経麻痺、四肢筋力低下、感覚障害は、ほぼ同じ頻度であった。FSとBBEは、GBSと比較して胃腸炎の先行感染症状が少なく、初発症状では四肢脱力が少なかった。外眼筋麻痺と運動失調の頻度は高かったが、四肢筋力低下と感覚障害は低かった。性差と髄液蛋白細胞解離の頻度は、3者で類似していた。
- IgG抗ガングリオシド抗体は、FSとBBEでは抗GQ1b、抗GT1a抗体の陽性率が高く、GBSでは抗GM1、抗GM1b、抗GD1a、抗GalNAc-GD1a抗体の陽性率の方が高かった。
- 治療選択においては、IVIgがGBSで88%、FSで74%、BBEで52%と多く選択されていた。

GBSの新たな標的抗原： ガングリオシド複合体

●GBS急性期に単独のガングリオシドでなく、二種類の分子の複合体を認識する抗体が上昇する例があることを、はじめて見出した。

●抗GD1a/GD1b抗体は、GBSの重症化の有用なマーカーである。



解 説

- Guillain-Barré症候群(GBS)では、急性期血中に抗ガングリオシド抗体が上昇し、病態に関連する因子として注目されている。今回、単独のガングリオシドではなく二種類のガングリオシド分子の複合体により形成されるエピトープを特異的に認識する抗体の上昇する例を見出した。
- 右上の図はELISA法で、GD1aやGD1b単独には反応がみられないが、GD1aとGD1bの混合抗原に対して強い反応がある。右下は薄層クロマトグラム(TLC)で、GD1aやGD1bには反応しないが、二つを同じレーンで展開すると、両者のオーバーラップする部分に強い反応がある。
- このような抗体は重症例に有意に高頻度にみられ、重症化のマーカーである。

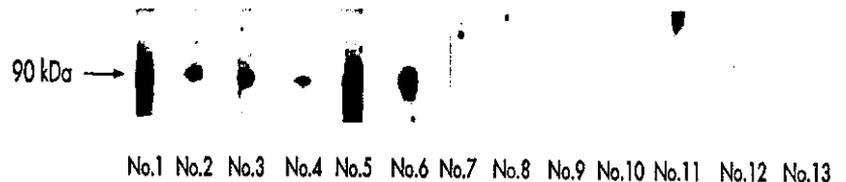
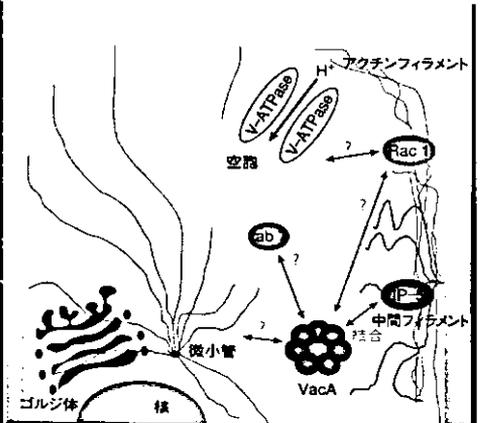
GBS患者髄液中の 抗*Helicobacter pylori*空胞化毒素抗体の検出

GBS髄液中に*H.pylori*の主要
産生蛋白である空胞化毒素
(VacA) に対する特異的IgG
抗体を検出した。

脱髄型GBS (AIDP) に抗VacA
抗体が多く検出された。



VacA の遺伝子配列の相同性
検索の結果、ヒトNa⁺-K⁺
ATPase α subunit、ミエリン
P0蛋白に部分的相同性をもつ
配列が存在した。



解 説

1. 欧米のGBSの80%が脱髄型であったため当初はGBS=AIDPとされた。
2. 日本では欧米と異なり、相対的に軸索型 (AMAN) が多く欧米とは異なる疾病パターンを呈する。
3. 血清抗糖脂質抗体のスクリーニングでの陽性例は70%未満にすぎず、陽性例はAMANに多いことも判明した。
4. 従って、AIDPの病態が一番よく分かっていなかったが、本研究によりAIDPの病態に抗VacA抗体が関与する可能性が示され、標的分子としてヒトNa⁺-K⁺ ATPase α subunit、ミエリンP0蛋白が推測された。

*Campylobacter jejuni*由来蛋白 (C-Dps) による末梢神経障害

我々の研究グループでは、ギラン・バレー症候群 (GBS) の先行感染病原体の一つである *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) より、DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) 蛋白を初めて同定した。

C-Dps蛋白とGBS病態との関連

1. *C. jejuni*感染後GBSでは、抗C-Dps抗体陽性率が高い (50%)
2. C-Dps蛋白は、sulfatideと特異的に結合する
3. C-Dps蛋白は、神経培養細胞に対して傷害活性を持つ (図)
4. C-Dps蛋白は、ラット坐骨神経に対して伝導ブロックを誘導する (図)

*C. jejuni*感染後GBSにおける軸索傷害型の重篤な病態の形成に、C-Dps蛋白の関与が示唆され、新規治療法の開発につながる可能性が考えられた。

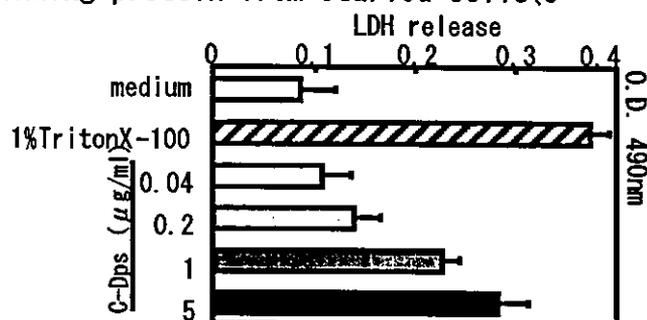


図1 C-Dps蛋白のPC12細胞への傷害活性

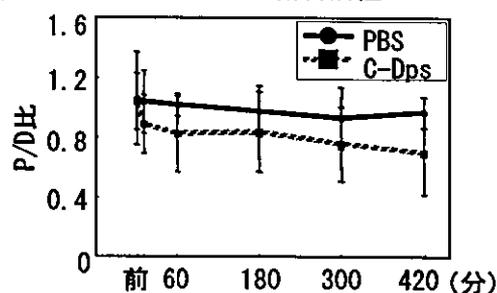


図2 ラット坐骨神経へのC-Dps蛋白の神経内注入
P/D比：近位部でのcMAPと遠位部でのcMAPの比

解 説

- <目的> • GBSの先行感染病原体である*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) に由来する、DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) 蛋白のGBS病態への関与を調べる。
- <方法> • 各種免疫性神経疾患での抗C-Dps抗体の測定
• 糖脂質とC-Dps蛋白の結合の検討
• C-Dps蛋白の神経系への結合の検討
• NGFにより分化誘導したPC12細胞株に対するC-Dps蛋白の作用の検討
• ラット坐骨神経へのC-Dps蛋白の作用の検討
- <結果> • 抗C-Dps抗体は、免疫性神経疾患の中では*C. jejuni*感染後GBSでのみ認められ、陽性率は50%であった。
• C-Dps蛋白はsulfatideと特異的に結合した。
• C-Dps蛋白はニューロンの胞体や末梢神経における髄鞘に結合した。
• PC12細胞株に対して、濃度依存的に上清LDHの上昇を誘導した。
• ラット坐骨神経へのC-Dps蛋白の神経内注入では、伝導ブロックが誘導された。
- <結論> • *C. jejuni*感染後GBSにおける軸索傷害にC-Dps蛋白の関与する可能性が示唆された。今後抗毒素療法など*C. jejuni*感染後GBSの新規治療法の開発につながる。

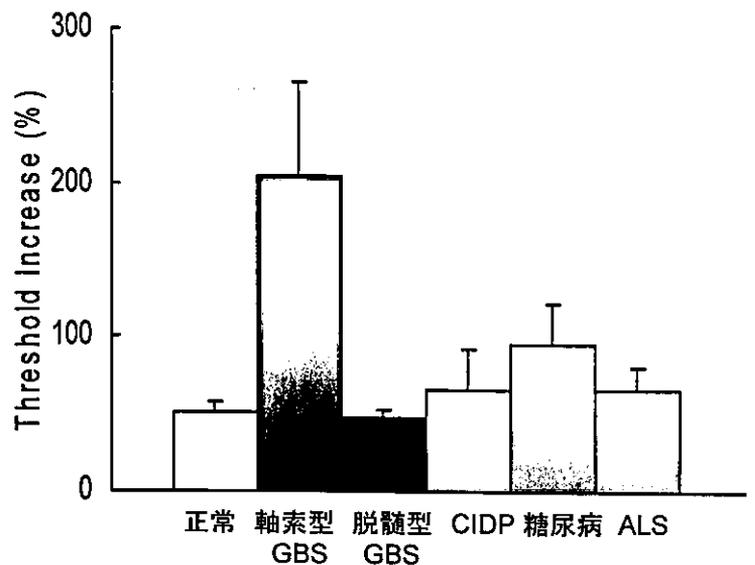
GBSおよび各種ニューロパチーにおける Naチャンネル機能解析法の開発

(1)ギラン・バレー症候群は脱髄型と軸索型の二大病型に大別されることが確立され、それぞれ異なった病態を有し、治療反応性が異なる可能性が示されている

(2)コンピューター制御による軸索機能解析法を用いた非侵襲的Naチャンネル解析法が1999年に英国で開発され、この方法をギラン・バレー症候群に応用し軸索型ではNaチャンネル機能が著明に障害されていることを示した。

(3)軸索型ギラン・バレー症候群では、Naチャンネル不活化による神経伝導ブロックが起こっており、脱髄性伝導ブロックと異なり、早期に回復し得る一群が存在する。早期治療により本症候群のさらなる予後の改善が得られる可能性とその機序が明らかにされた。

Naチャンネル不活化の指標 (二重刺激による不応性)



GBS=ギラン・バレー症候群
CIDP=慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
ALS=筋萎縮性側索硬化症

解 説

- 1990年代にギラン・バレー症候群は脱髄型と軸索型の二大病型に大別されることが明らかとなったが、軸索型の病態生理については明らかにされていなかった。
- 1999年に英国国立神経研究所のHugh Bostock教授により開発されたコンピューター制御による軸索機能解析法は非侵襲的に軸索Naチャンネルの機能を評価できる方法であり、二重刺激による不応期あるいは不応性の測定は一過性Naチャンネル機能の指標となる。
- これを軸索型ギラン・バレー症候群に応用したところ、脱髄型ギラン・バレー症候群あるいは他の疾患群に比べてNaチャンネルの機能障害が大きいことが明らかとなった。
- この機能異常は可逆的であり、本症候群の早期回復や予後改善に関与しえることが示された。

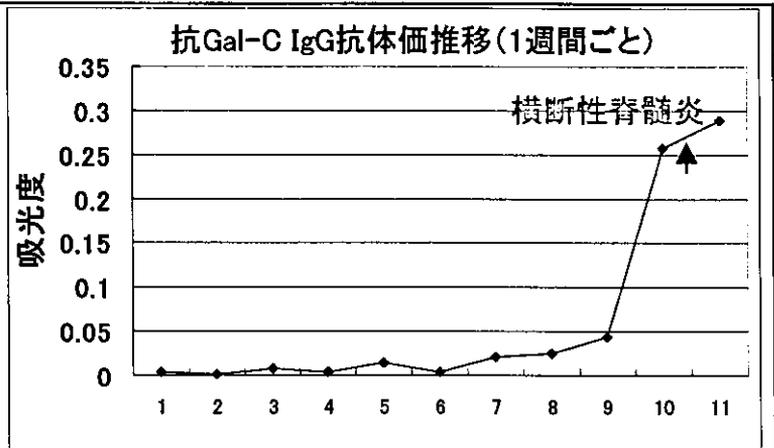
マイコプラズマ肺炎後の神経障害の病態解析

マイコプラズマ肺炎後の神経障害ではミエリンの糖脂質であるgalactocerebroside(Gal-C)に対する抗体が上昇する。

肺炎マイコプラズマ菌体の脂質成分(M.lipid)を接種した6羽のウサギ全てで抗Gal-C抗体が上昇し、うち1羽では横断性脊髄炎を発症した。

M.lipidには複数の糖脂質成分がありそれらの多くは抗Gal-C抗体に反応した。

マイコプラズマ肺炎後の神経障害では、菌体の糖脂質成分に対する免疫反応として抗Gal-C抗体が産生され、脱髄因子としてはたらくと考えられる。



M.Lipid接種ウサギの抗Gal-C抗体価

オルシノール 抗Gal-C抗体

M.Lipid Gal-C GA1

M.Lipid Gal-C GA1

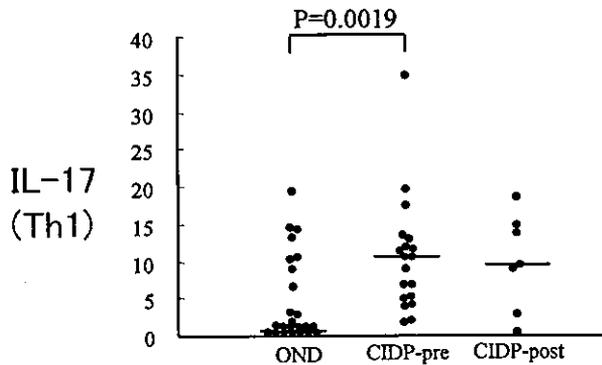
解 説

- ・マイコプラズマ肺炎後に、GBSや脳脊髄炎などの神経障害がみられることがある。
- ・われわれは以前の検討で、マイコプラズマ肺炎後にミエリンの糖脂質であるgalactocerebroside (Gal-C)に対する抗体が上昇することを報告していた。抗Gal-C抗体は脱髄活性をもつ。
- ・マイコプラズマ肺炎後の抗Gal-C抗体上昇の機序として、菌体のもつGal-C様糖脂質に対する免疫反応の可能性を考え、肺炎マイコプラズマ菌体の脂質成分(M.lipid)をウサギに接種した。
- ・その結果M.lipid接種ウサギ全てで抗Gal-C抗体の上昇をみとめた。
 右上はそのうち、横断性脊髄炎をきたしたウサギの抗体価の推移を示す。抗体上昇の後に神経障害をきたしたことがわかる。右下左はオルシノール発色、右は抗Gal-C抗体による免疫染色であり、肺炎マイコプラズマ菌体は複数のGal-C様糖鎖をもつ糖脂質を有することがわかる。
- ・マイコプラズマ肺炎後の神経障害では、菌体の糖脂質成分に対する免疫反応として抗Gal-C抗体が産生され、脱髄因子としてはたらくと考えられる。

CIDPの髄液サイトカイン・ケモカイン動態

【髄液細胞外サイトカイン】

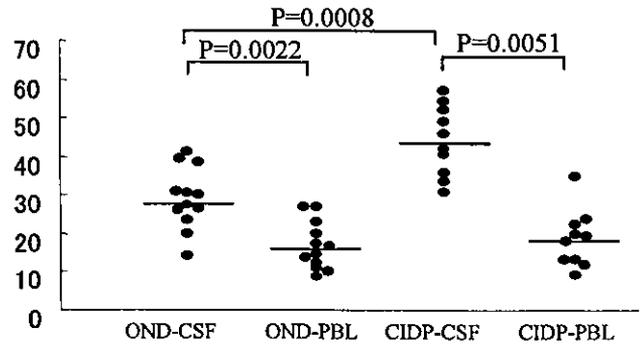
蛍光ビーズサスペンションアレイシステム



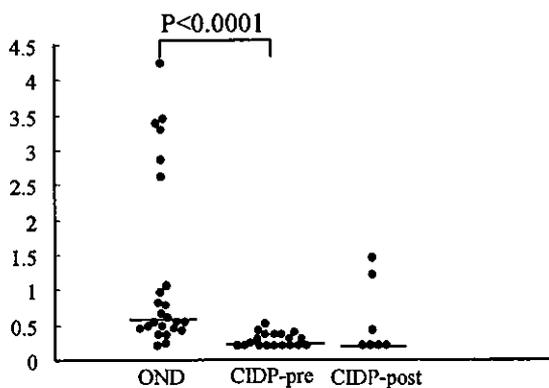
【髄液細胞内サイトカイン】

フローサイトメトリー法

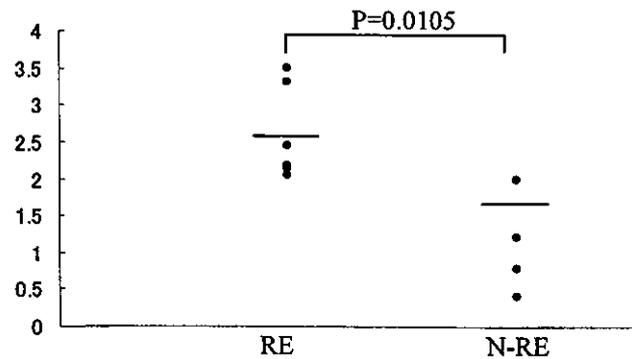
IFN γ^+ IL-4 $^-$



IL-4 (Th2)



治療反応性とIFN γ^- IL-4 $^+$



解 説

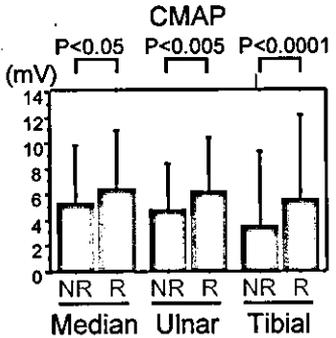
- CIDP髄液で初めて、細胞内および細胞外のサイトカインを組み合わせ測定した
- CIDP髄液細胞外サイトカインではTh1のupregulation (IL-17, IL-8, IL-6) およびTh2のdownregulation (IL-4, IL-5, IL-7) がみられた
- CIDP髄液細胞内サイトカインでは、IFN γ^+ IL-4 $^-$ T細胞が増加しており、Th1シフトを示した
- IVIG治療反応群 (RE) に比べ、無反応群 (N-RE) ではIFN γ^- IL-4 $^+$ T細胞の割合が低かった
→ 治療反応性のマーカーになりうる

CIDPの免疫グロブリン静注療法に対する治療反応性を規定する因子



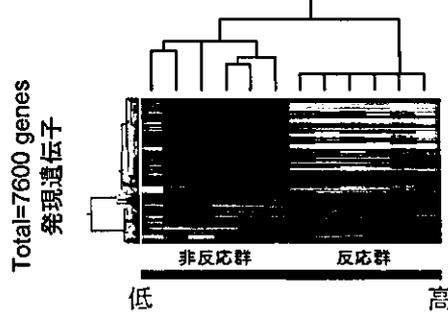
慢性、再発寛解性の四肢の感覚障害(しびれ), 筋力低下
 電気生理所見, 病理所見で脱髄所見を呈する
 自己免疫機序の病態への関与が推察されるが詳しい病態は不明
 免疫グロブリン療法をはじめ, 副腎皮質ステロイド, 血液浄化療法の有効性がRCTで証明されている

<臨床・電気生理所見>



より長期にわたる進行形式, 筋萎縮, 電気生理所見でCMAPの低下は非反応群の特徴である
 →軸索障害がキーワード

<遺伝子発現解析>



治療反応性別に腓腹神経の遺伝子発現パターンは区分が可能である
 ↓
 治療非反応群では神経栄養因子, VEGFなどで亢進が認められる

<遺伝子多型解析>

一塩基多型 (SNP)
 HLAアレル多型
 ↓
 治療反応性を規定する宿主側の遺伝子背景の検討 (現在解析中)
 ↓
 治療効果予測のマーカーとして期待される

解 説

- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療法のうち免疫グロブリン静注療法は副作用も少なく、簡便に施行できることから現時点ではほぼ第一選択の治療法といえる。しかし免疫グロブリン療法に反応しない治療非反応群が一定の割合 (約 2-3 割) で存在する。
- 以上をふまえて免疫グロブリン静注療法の反応性を規定する因子の解明を目的に、臨床・電気生理所見の特徴や宿主側の遺伝子的背景を解析した。反応群 (n=199)、非反応群 (n=113) の検討を行った。
- 臨床・電気生理所見からは筋萎縮や複合運動活動電位の低下、すなわち軸索障害を示唆する所見が非反応群の特徴であった。
- また病巣末梢神経における遺伝子発現解析ではTNF α やILsなどの炎症関連遺伝子がCIDPに共通して亢進し、治療反応別には神経栄養因子や一部のサイトカインで発現量が異なっていた。
- 宿主側の遺伝子背景と治療反応性との関連を検討するために、現在一塩基多型 (SNP) 解析とHLAアレル多型解析を行っているところである。現在までに有意性を示す治療反応別のSNPの存在が確認されていることから、治療反応性を規定する因子に宿主側の遺伝子背景が関与している可能性がある。

CIDPのMRI (STIR法) による診断と 難治例に対する治療法の開発

- ・従来からの治療に抵抗性の難治性CIDP患者7例に対してシクロスポリンA (CyA) を投与し、その臨床的有用性について明らかにした (図1) .
- ・CyAに対しても抵抗性の1例ではリツキシマブ (抗CD20モノクローナル抗体) を投与し、約9か月間にわたり症状の安定が見られた.
- ・MRIのSTIR法によりCIDPの多くの症例で腫大した神経根を描出することができることを明らかにし、本症の診断に有用である可能性を示した (図2) .

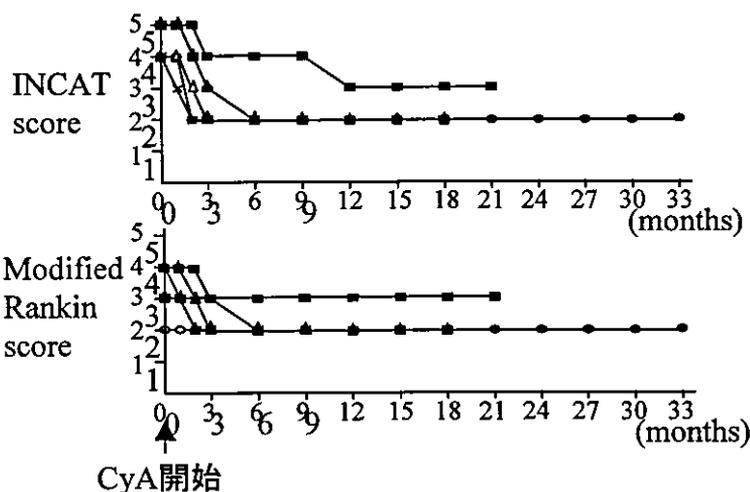


図1. 難治性CIDPに対するCyAの治療効果. 投与開始後3か月で臨床症状は改善し、重症度scoreは低下した.

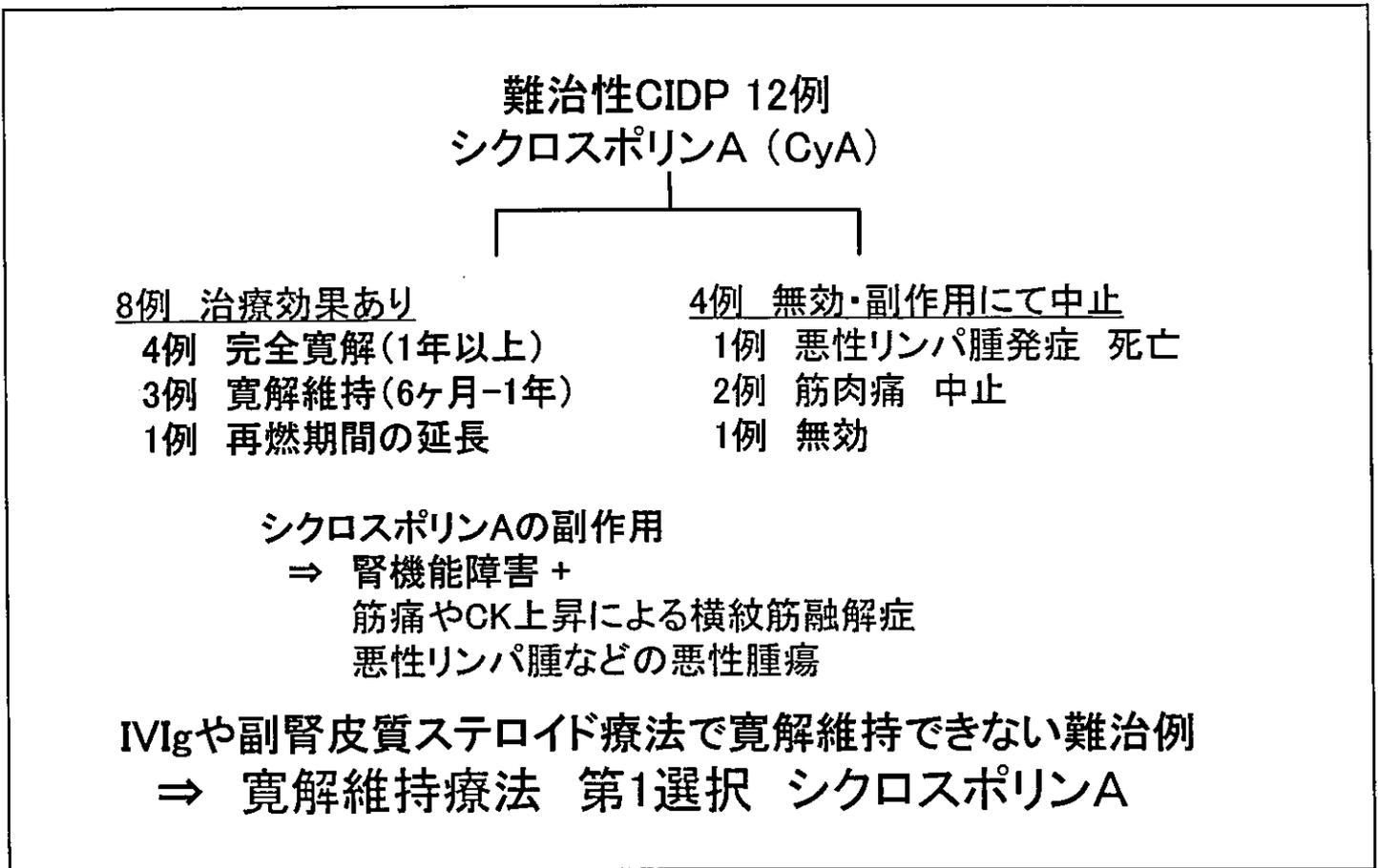


図2. 頸部神経根MRI. 神経根の著明な腫大 (矢印) が認められた.

解 説

- ・慢性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) は治療に難渋する場合が少なくない. 我々はそうしたCIDP難治症例7名に対してシクロスポリンA (CyA) の経口投与を行ない、全例で臨床症状の改善と髄液中蛋白の減少が見られたことを報告した. 本薬は難治性CIDPに対する治療薬として使用が可能になることが期待されている.
- ・一方、本症ではMRI (STIR法) で脊髄神経根の腫大が多くの症例で見られることを明らかにし、診断に有用であることを明らかにした. 現在は神経生理学的な指標との相関について検討中である.
- ・CyAの効果が途中で減弱したCIDP患者1例ではリツキシマブ (抗CD20モノクローナル抗体) の投与を行なっている. 約9か月にわたって臨床症状の安定が見られ、CyA等の免疫抑制薬にも抵抗性の症例に対して一つの選択肢になる可能性があると考えられた.
- ・今後はCIDP難治例に対する治療戦略を確立するとともに、さらに強力な治療手段として欧米ですでに試みられている自己末梢血幹細胞移植を併用した化学療法にも取り組みたい.

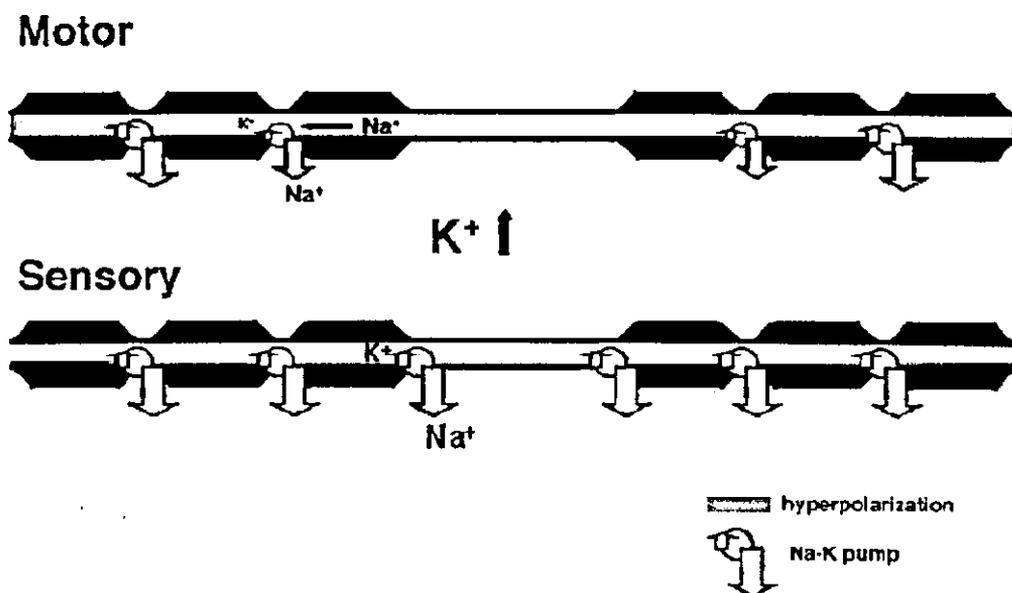
難治性CIDPのシクロスポリンA療法



解 説

- CIDP患者24例を対象とした。
治療の第1選択はIVIgで行い、反応した時点で副腎皮質ステロイド薬を開始した。
- 副腎皮質ステロイド薬が無効か、減量中に寛解を維持できずに再燃した例が12例存在した。再燃した場合には、IVIgをその時点で追加し、シクロスポリンA (CyA) に切り替えた。
CyAは3-5 mg/kg/日を投与し、トラフ値を100-150 ng/mlに調節した。
- CyAは12例中8例で有効、4例は無効または中止。
- 免疫グロブリン大量静注療法や副腎皮質ステロイド薬で寛解を維持できない症例に限り、副作用に留意してCyAを使用すべきである。
- オーフアンドラッグとして承認されれば、さらに使用しやすくなることが期待される。

多巣性運動ニューロパチー(MMN)における伝導ブロックの機序



●末梢神経の脱髄がMMNで起こるが、運動神経のみを障害する理由は、運動神経と感覚神経におけるNa⁺-K⁺-ATPaseの発現量の違いによる。

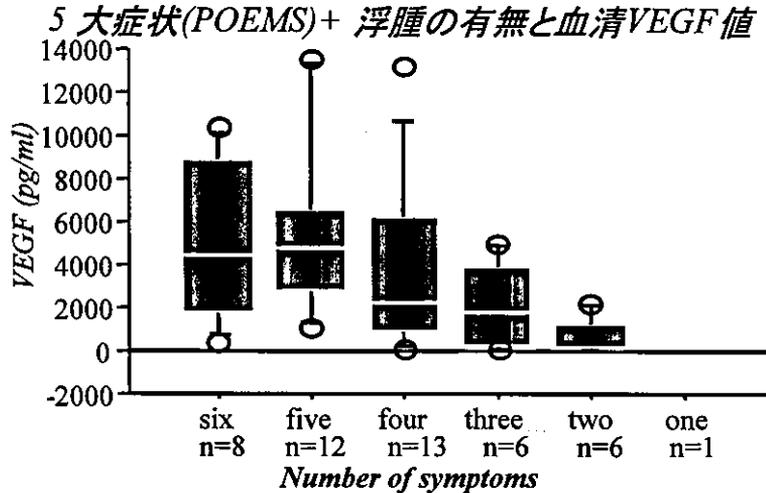
●運動神経では神経軸索内のNa⁺イオンが汲み出されにくいため、脱髄周囲が過分極になり、神経の興奮性が低下する（運動依存性伝導ブロック）。

解 説

- MMNでは局所の脱髄が特徴的であるが、なぜ運動神経のみが症状を呈し、感覚の異常を伴わないかはよく分かっていなかった。今回、我々は神経伝導検査の応用プログラムであるTROND法を用いてMMN患者を精査した。
- その結果として、脱髄巣の遠位部では軸索が異常に過分極に傾いていることが分かった。末梢神経が興奮して脱分極するためには、細胞外よりNa⁺イオンが流入するが、それを細胞外にくみ出すのがNa⁺-K⁺-ATPaseである。
- 感覚神経ではNa⁺-K⁺-ATPaseの発現が運動神経より多いため、流入したNa⁺イオンが速やかにくみ出されるが、運動神経では脱髄周辺のNa⁺-K⁺-ATPaseを動員してくみ出しを行なう。その結果、逆に脱髄周辺部は過分極に陥り、軸索の反応性は低下し、運動後に脱力が起こる（運動依存性伝導ブロック）。

Crow-Fukase症候群の新たな診断基準の作成と全国調査

- Crow-Fukase症候群は早期に診断し、適切な治療を行うことが重要である。
- 本邦での患者ではDispenzieriの診断基準が該当しない症例が存在する。
- 主要症状が3つ以上ある症例では血清VEGF値が有意に高値である。(右上図)
- これを基に新たな診断基準を作成。(右下表)
- 平成16年に本症候群の全国疫学調査を行ったが、全例でこの診断基準を満たし、その有用性が証明された。



Crow-Fukase 症候群の診断基準(案)

大基準

多発神経炎(慢性、運動感覚型)

小基準

血清 M 蛋白の存在

臓器腫大(リンパ節腫大、肝腫大、脾腫大、腎腫大など)

浮腫(腹水、胸水などを含む)

皮膚病変(色素沈着、剛毛、血管腫など)

内分泌障害(陰萎、月経不全、耐糖能異常、甲状腺機能障害など)

乳頭浮腫

血清 VEGF 高値 (>500 pg/ml)

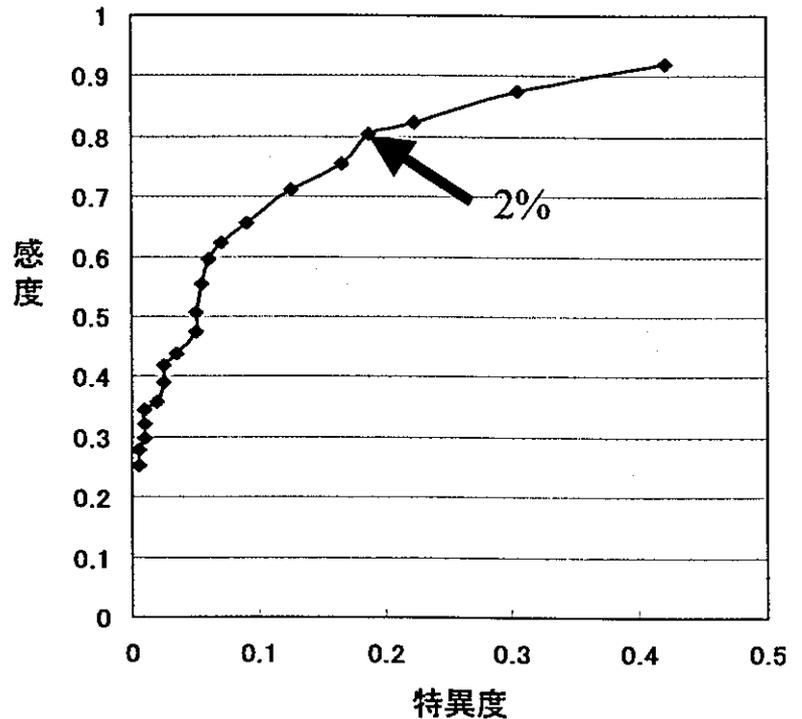
* 大基準と少なくとも3つの小基準を満たすことが必要

解 説

- ・ Crow-Fukase症候群は平均33か月の経過である難治性の免疫性疾患であり、早期に診断し適切な治療を行うことが、その予後を良好にするために極めて重要である。
- ・ 2002年にDispenzieriらが本症候群の診断基準を作成したが、この診断基準では多発性神経障害と、M蛋白の存在が必須である。しかし本邦での報告ではM蛋白は75%にしか陽性でなく、本邦での患者ではこの診断基準が当てはまらない症例が存在することが予想される。
- ・ そのため本邦における診断基準を作成するために、診断マーカーである血清VEGFと主要症状の組み合わせについて検討した。その結果、主要症状が3つ以上ある症例では血清VEGF値が有意に高値であることが明らかになった。
- ・ このデータをもとに、我々は新たな診断基準を作成した。今後この診断基準に基づいて詳細な病態の解明と早期の治療を行うことができると考えられる。

HTLV-I感染者よりHAM発症高リスク群を抽出

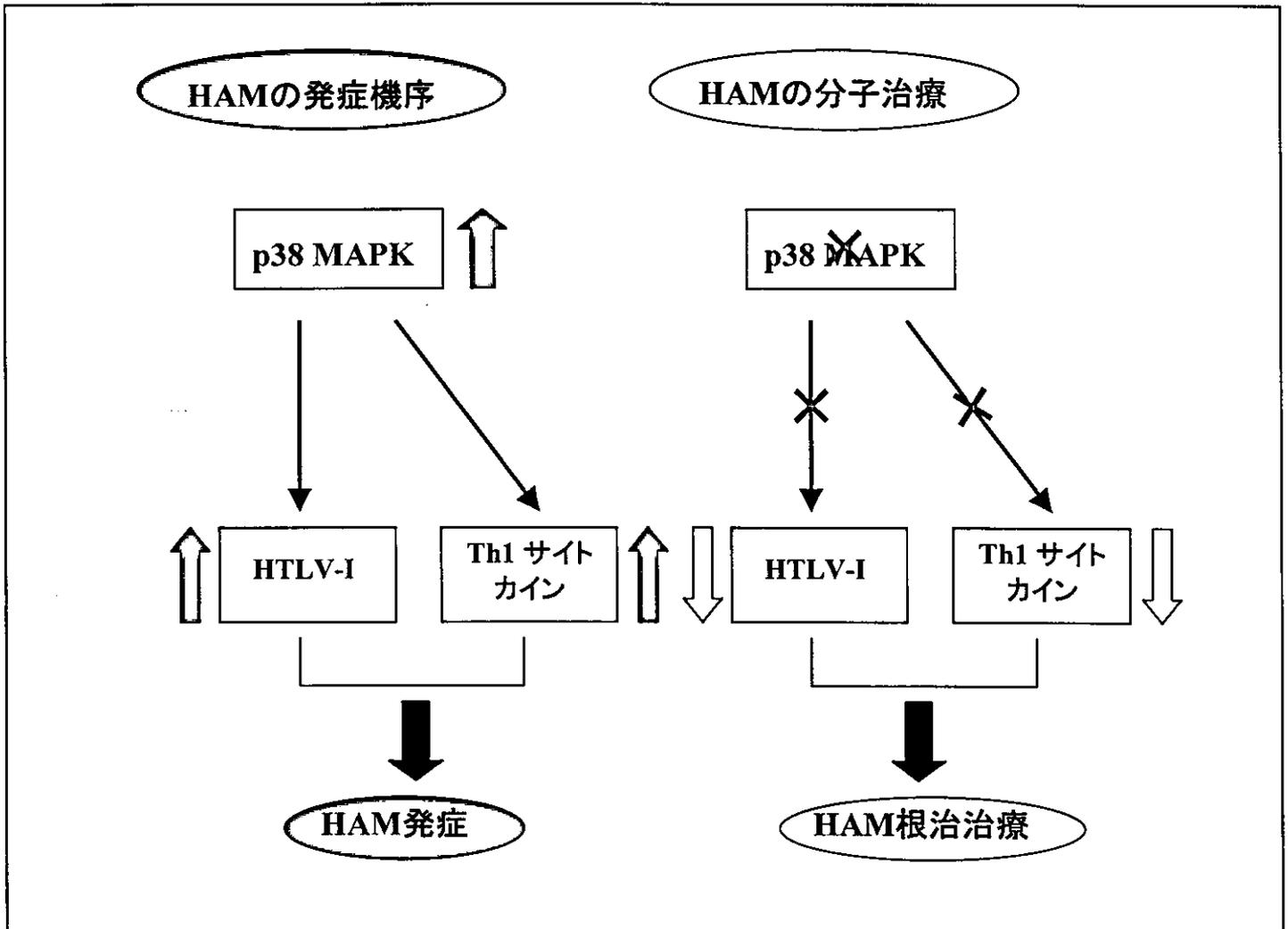
- HAM発症を規定する促進因子、抑制因子を多数同定した。
- HTLV-Iウイルス量が発症の最大のriskであり、感度80%以上、特異度80%以上でHAMと未発症者を区別できた。
- 発症促進・抑制因子を用いた多変量解析では、HTLV-I感染未発症者からのHAM発症を88%の確率で予測可能となった。



解 説

- ・HTLV-I感染者の一部にのみHAMが発症する原因解明のために、HLA、non-HLAの宿主要因遺伝子の解析を行った。
- ・HTLV-Iウイルス量2%をカットオフ値としたときに、感度80%以上、特異度80%以上でHAM群と未発症HTLV-I感染者群を区別できることを示した。
- ・HAM発症に関連する因子としてはHTLV-Iプロウイルス量、年齢、性別以外に、発症促進因子としてHLA-DRB1*0101、B*5401、TNF- α -893A/C SNP: A allele、Aggrecan VNTR 1630bp allele、MMP-9 promoter d(CA)n repeat の延長、発症抑制因子としてHLA-A*02、Cw*08、IL-10 promoter -592 A/C SNP: A allele、Vitamin D receptor exon9 ApaI 多型、SDF-1 -801A 3' UTRが存在する。
- ・これらの因子の多変量解析から、88%の症例でHAM発症者と非発症者の判別が可能となった。これらの情報は、HAM患者への治療開始時期の選択、キャリアに対するHAM発症抑制治療の開始時期の選択のために極めて重要である。

HAM発症の免疫機序と治療法の開発



解説

- HAM患者末梢血リンパ球においてサイトカインシグナル伝達系の解析を行なった。その結果、Th1サイトカインシグナリングの亢進，とりわけHTLV-I感染細胞中でのp38 MAPKの活性化がHAM患者に特異的な異常として明らかにされた。
- この p38 MAPK シグナルの活性化は、HAMにおける高いHTLV-I のプロウイルス量にも強く関与している。すなわち、HAM発症の基盤となっている高ウイルス量を基盤としたTh1の活性化はp38 MAPKの活性化に起因している。
- HAMに対する根治療法としてのp38 MAPKを標的とした分子治療開発への糸口が掴まれた。

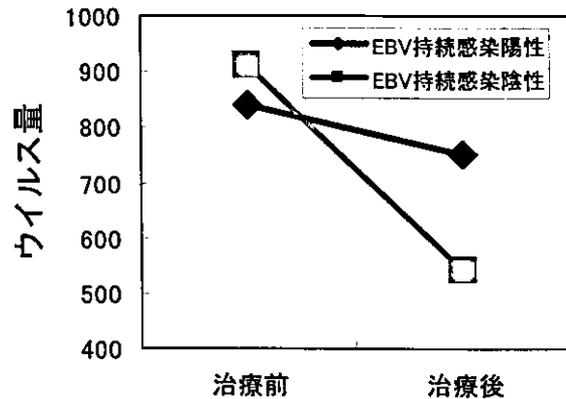
HAMにおけるEBウイルス感染の影響

●HAMではEBウイルスが活動性持続感染している比率が高かった。

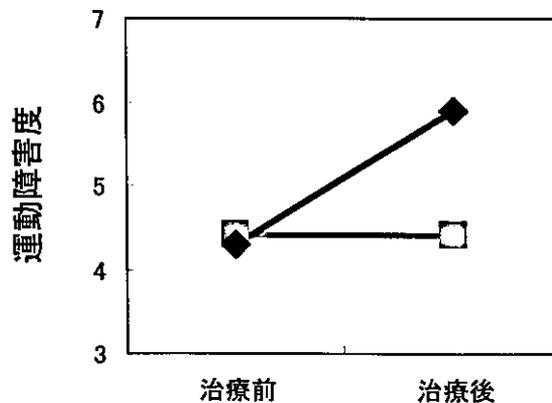
●活動性EBウイルス持続感染のあるHAMでは、持続感染がないHAMより、治療によるHTLV-Iウイルス量の減少率が低く、治療7年後の運動障害度は悪化していた。

●EBウイルスの慢性活動性感染は、HAMの病態を増悪させる因子である。

治療前後でのHTLV-Iウイルス量



治療7年後の運動障害度



解 説

- HAM患者ではEBウイルス感染に対する免疫応答の異常がある。HAMに慢性活動性EBウイルス感染症を併発し、脊髄にEBウイルスの持続感染を認めた剖検例もある。
- HAMにおけるEBウイルスの慢性活動性感染の実態とHAMへの影響について検討した。血清抗EBV VCA-IgG抗体 640倍以上、または抗EADR-IgG抗体 160倍以上を慢性活動性EBウイルス感染陽性とした。
- 慢性活動性EBウイルス感染はHAM患者では23%で、HTLV-Iキャリア (5%) および健常人 (1.7%) と比較して有意に高頻度であった。HAM患者を慢性活動性感染群と陰性群に分けて比較検討したところ、活動性感染群では陰性群と比べ、髄液の炎症の程度が有意に高かった。また、HAM治療後のHTLV-Iプロウイルスの減少率が有意に低下し、治療7年後の運動障害は有意に増悪していた。
- 以上より、EBウイルスの慢性活動性感染はHAMの病態を増悪させる因子であり、慢性活動性EBウイルス感染を合併したHAM患者では早期の治療開始などを考慮する必要がある。

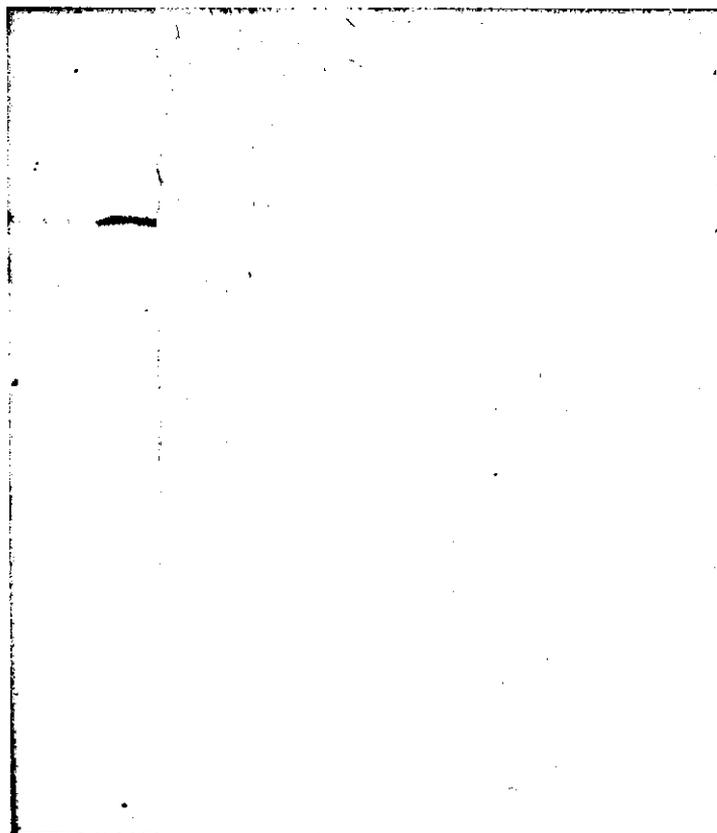
傍腫瘍性神経症候群関連抗体特異的 スクリーニングシステムの確立

1. 傍腫瘍性神経症候群では、腫瘍発見に先だって検出される特異的抗体は本症診断と癌早期発見に有用。

2. Yo, Hu, Ri, Ma2, CRMP5のリコンビナント蛋白を作成した。

3. 国内各施設から依頼のあった約2700検体を解析した。Hu抗体は3%, Yo陽性は約2%に見られた。

4. 本システムにより、病型の特異的診断が可能になり、本症および背景癌の診断を迅速にかつ的確に行えるようになる

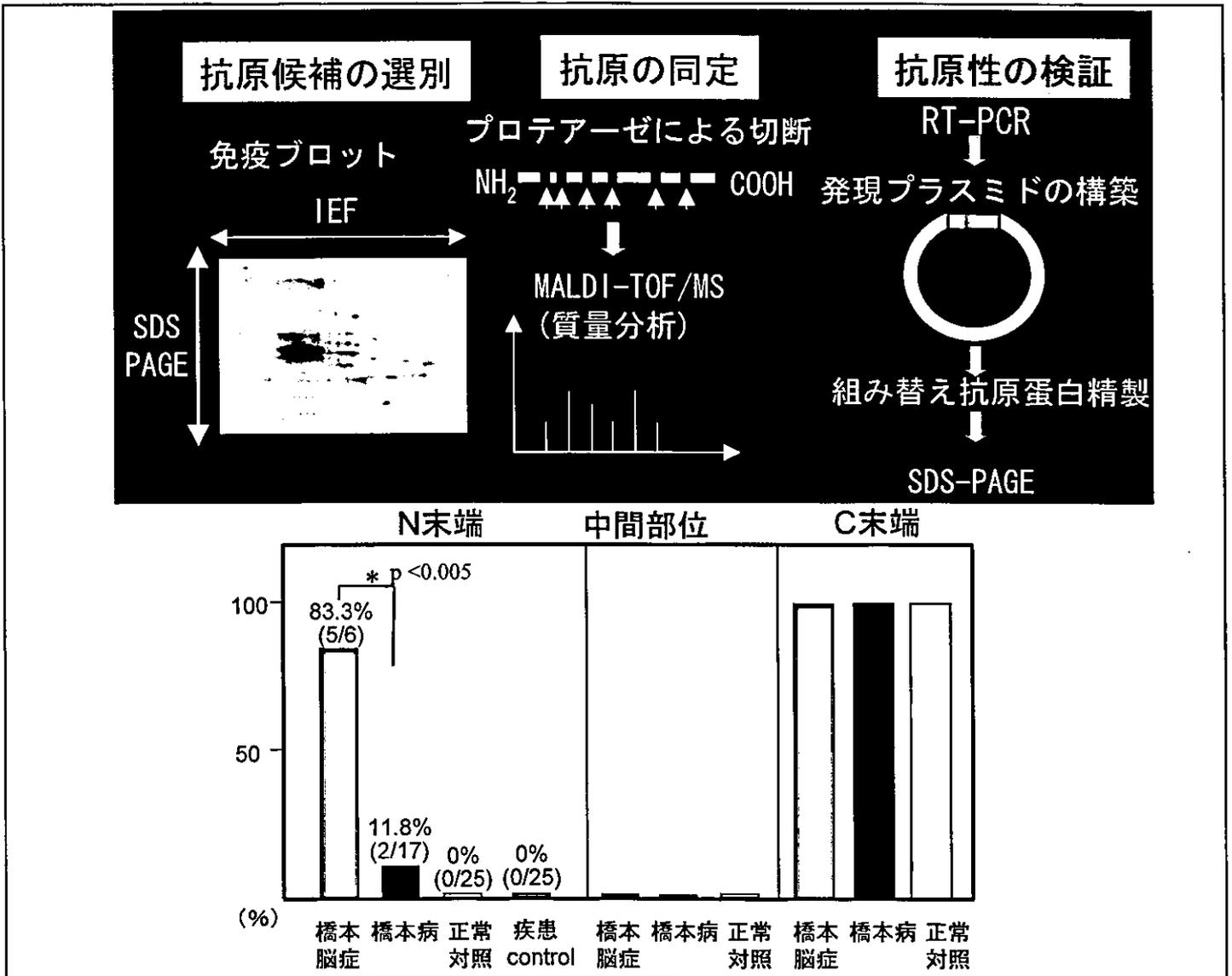


抗CRMP-5抗体

解 説

- ・傍腫瘍性神経症候群では、癌と神経症候および抗体の種類に一定の傾向があり、腫瘍発見に先だって検出される特異的抗体は、診断の難しい本症を確実に診断するのに極めて有用であるとともに、癌早期発見のマーカーとなる。
- ・頻度の多い病型として、
 - 小脳失調—抗Yo抗体—卵巣・卵管癌
 - 感覚障害/辺縁系脳炎—抗Hu抗体—肺小細胞癌
 その他いくつかの組み合わせが知られている。
- ・我々はこれまで出現頻度の高いYoおよびHu抗体検出のため、リコンビナント抗原蛋白を作成し診断に供してきたが、さらにRi, Ma-2, CRMP-5についてリコンビナント抗原蛋白を作成し、より多くの病型でのELISAによる特異的抗体診断を可能にした。
- ・本研究により、より多くの病型について本症の診断が可能になった。国内諸施設との連携により、これまで各施設から依頼のあった、約2700検体を解析し、本邦での本症患者の発生頻度・臨床像・背景腫瘍の疫学的解析を行っている。

橋本脳症における抗神経抗体の標的抗原部位の同定： プロテオミクス解析を用いた自己抗体の標的抗原同定システム



解 説

- プロテオミクス解析を用いた自己抗体の標的抗原同定システム
 - 二次元免疫ブロットによる抗原候補蛋白スクリーニング.
 - MALDI-TOF/MSを用いた質量分析による抗原同定.
 - 標的抗原の組み替え蛋白の精製とSDS-PAGEによる疾患特異性の検証.
 - このシステムを用い、自己免疫機序に関わる傍腫瘍神経症候群・脳症・膠原病の新規自己抗体と標的抗原の同定可能. 病態解明・血清診断に応用.
- 橋本脳症患者血清中自己抗体は、 α -enolaseのN末端部位を特異的に認識
 - 二次元免疫ブロットとMALDI-TOF/MS質量分析によって、橋本脳症の自己抗体の標的抗原候補として α -enolaseを同定.
 - α -enolaseのN末端、中間部位、C末端の組み替え蛋白をヒト培養細胞で発現・精製しSDS-PAGEで抗原性を検討した結果、N末端が疾患特異性を有する事が判明し、血清診断に利用可能.