

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

免疫性神経疾患に関する調査研究
(H17-難治-16)

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉 良 潤 一
(九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授)

平成 18 年 (2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告 3

主任研究者：九州大学大学院医学研究院神経内科学

吉良 潤一

II. 分担研究報告

画像所見からみた日本人 MS の特徴

1. 多発性硬化症 (MS) 2004 年全国臨床疫学調査結果第 2 報：脳脊髄 MRI 画像所見からみた日本人 MS の病像
九州大学大学院医学研究院神経内科学 17

吉良 潤一、他

2. 3 椎体以上の脊髄病変 (LCL) をもつ多発性硬化症 (MS) 患者の臨床的特徴 19

国立病院機構宇多野病院神経内科

田中 正美、他

3. 3 椎体以上の脊髄病変を有し、大脳・小脳症状を呈した多発性硬化症患者の頭部 MRI 所見の特徴 21

国立病院機構宇多野病院神経内科

田中 正美、他

4. 多発性硬化症自験 108 例の脳脊髄 MRI 所見からみた日本人における特徴：
periventricular lesion の画像・病理所見に着目して 23

九州大学病院神経内科

村井 弘之、他

OSMS の病巣形成機序

5. 日本人多発性硬化症における longitudinally extensive spinal cord lesion の形成機序 25

九州大学病院神経内科

村井 弘之、他

6. Attack-related extending cord lesions : MS 病態理解における重要性和規定因子の検討 27

北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学

菊地 誠志、他

7. 視神経脊髄型多発性硬化症における NMO-IgG 陽性例と陰性例の比較解析 30

東北大学大学院医学系研究科神経内科学

糸山 泰人、他

8. 視神経脊髄型多発性硬化症での抗 Aquaporin-4 抗体の解析 32

新潟大学脳研究所神経内科学

田中 恵子、他

MS の臨床検査

9. 多発性硬化症における定量的脳波解析 34

東京理科大学理学部

太田 宏平、他

| | |
|---|----|
| 10. MRI 拡散テンソルトレースヒストグラムによる多発性硬化症患者の経時的解析 | 36 |
| 新潟大学脳研究所神経内科学 | |
| 田中 恵子、他 | |

| | |
|--|----|
| 11. 神経症状が先行する神経ペーチェット病と多発性硬化症の鑑別 —脳幹、視床、基底核、大脳白質病変を呈した HLA-B51 陽性症例の検討— | 38 |
| 広島大学大学院脳神経内科学 | |
| 郡山 達男、他 | |

MS の免疫細胞動態

| | |
|--|----|
| 12. Central memory T 細胞および Effector memory T 細胞と多発性硬化症患者の免疫動態の関連について | 42 |
| 金沢医科大学神経内科 | |
| 松井 真、他 | |

| | |
|--|----|
| 13. IL-2 を介したヒト CD4 陽性 NKT 細胞クローンにおける Th2 サイトカインの選択的産生 | 44 |
| 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 | |
| 山村 隆、他 | |

| | |
|---|----|
| 14. 多発性硬化症患者末梢血における制御性 T 細胞と FOXP3 mRNA 発現の検討 | 49 |
| 東京理科大学理学部 | |
| 太田 宏平、他 | |

| | |
|--|----|
| 15. 多発性硬化症末梢血 Foxp3+制御性 T 細胞の動態と CD25 発現 | 51 |
| 長崎神経医療センター臨床研究部 | |
| 松尾 秀徳、他 | |

MS とインターフェロン

| | |
|---|----|
| 16. 多発性硬化症の病態における natural interferon-producing cell の関与について | 53 |
| 金沢医科大学神経内科 | |
| 松井 真、他 | |

| | |
|---|----|
| 17. マイクロアレイによるインターフェロン応答遺伝子の網羅的解析 | 55 |
| 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 | |
| 山村 隆、他 | |

| | |
|---|----|
| 18. 多発性硬化症における MxA 遺伝子調節領域の SNP 頻度および機能解析 | 61 |
| 札幌医科大学神経内科 | |
| 千葉 進、他 | |

血液脳関門と脱髄疾患におけるその破綻

| | |
|---|----|
| 19. 血液脳関門と血液神経関門を構成する内皮細胞の細胞学的特徴の検討 | 63 |
| 山口大学大学院医学研究科脳神経病態学 | |
| 神田 隆、他 | |

| | |
|---|----|
| 20. 脳毛細血管内皮細胞における Homing 関連分子の発現と IFN β の作用 | 69 |
| 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学 | |
| 水澤 英洋、他 | |

| | |
|---|----|
| 21. 多発性硬化症における TRAIL および MMP-9 と TIMP-1 の血中動態に関する検討 | 71 |
| 広島大学大学院脳神経内科学 郡山 達男、他 | |

| | |
|--|----|
| 22. 急性散在性脳脊髄炎における blood-brain-barrier 機能 | 76 |
| 山口大学医学部生殖・発達・感染医科学 古川 漸、他 | |

MS モデルによる治療法の開発

| | |
|--|----|
| 23. 中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄における Midkine の役割について —第二報— | 79 |
| 名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野 錫村 明生、他 | |

| | |
|--------------------------------|----|
| 24. 実験的自己免疫性脳脊髄炎における抗トロンビン薬の効果 | 81 |
| 信州大学医学部保健学科生体情報検査学 高 昌星、他 | |

| | |
|---|----|
| 25. arundic acid (ONO-2506) による再発性 EAE の抑制 —臨床経過ならびに病理組織学的検討— | 84 |
| 埼玉医科大学総合医療センター神経内科 野村 恭一、他 | |

| | |
|---------------------------------|----|
| 26. 食事中の脂肪酸組成の免疫性神経疾患への影響 | 89 |
| 国立病院機構長崎神経医療センター神経内科 松尾 秀徳、他 | |

MS モデルを用いた病態解析

| | |
|--|----|
| 27. GFAP プロモーター・EGFP トランスジェニックマウスを用いた EAE の解析 —病理学的及びサイトカインの検索— | 91 |
| 国立長寿医療センター研究所 原 英夫、他 | |

| | |
|--------------------------------|----|
| 28. ウイルス性脱髄モデルを用いた免疫性脱髄関連分子の探索 | 93 |
| 金沢医科大学微生物学 大原 義朗、他 | |

| | |
|------------------------------|----|
| 29. ウイルス性脱髄におけるウイルス非構成蛋白質の役割 | 95 |
| 金沢医科大学微生物学 大原 義朗、他 | |

免疫性脳炎

| | |
|------------------------------------|----|
| 30. 灰白質病変を主体とする急性散在性脳脊髄炎の検討 | 97 |
| 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学 原 寿郎、他 | |

| | |
|-------------------------------|-----|
| 31. 傍腫瘍性神経症候群の宿主要因としての免疫動態の解析 | 100 |
| 新潟大学脳研究所神経内科学 田中 恵子、他 | |

| | |
|--|-----|
| 32. 本邦における辺縁系脳炎と抗 VGKC 抗体の関連について | 102 |
| 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 納 光弘、他 | |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 33. 神経 Sweet 病について (続報) | 106 |
| 国立病院機構宮城病院臨床研究部・神経内科 久永 欣哉、他 | |

| | |
|--------------------------------|-----|
| 34. 橋本脳症における自己抗体と臨床徴候の検討 | 109 |
| 福井大学医学部第二内科 米田 誠、他 | |

HAM

| | |
|---|-----|
| 35. HAM/TSP 発症を規定するウイルス因子・宿主因子と HTLV-I に対する免疫応答 | 111 |
| 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 納 光弘、他 | |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 36. HAM 患者末梢血中 HTLV-I 感染リンパ球の解析 | 115 |
| 鹿児島大学医学部難治性ウイルス病態制御研究センター 出雲 周二、他 | |

| | |
|---|-----|
| 37. HAM 脊髄における HTLV-I 特異的 CTL の検出 | 117 |
| 鹿児島大学医学部難治性ウイルス病態制御研究センター 出雲 周二、他 | |

| | |
|--|-----|
| 38. インテグリン阻害による HTLV-I 産生抑制効果 -各種 HTLV-I 感染 T 細胞株における解析- | 119 |
| 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学 中村 龍文、他 | |

MG の胸腺免疫

| | |
|-----------------------------------|-----|
| 39. 重症筋無力症におけるホーミング関連分子の重要性 | 123 |
| 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 糸山 泰人、他 | |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 40. ヒト胸腺、末梢血における AIRE の発現について | 126 |
| 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科学 藤井 義敬、他 | |

MG の自己抗体

| | |
|--|-----|
| 41. 本邦の抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症 70 症例の臨床的検討 | 129 |
| 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学 本村 政勝、他 | |

| | |
|---|-----|
| 42. 自己免疫性 MuSK 抗体陽性重症筋無力症ラット作製の試み | 131 |
| 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学 本村 政勝、他 | |

| | |
|----------------------------------|-----|
| 43. 骨格筋リアノジン受容体抗体の定量法に関する研究..... | 133 |
| 金沢大学保健管理センター | |
| 吉川 弘明、他 | |

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 44. 重症筋無力症では筋興奮収縮連関は障害されているか? | 135 |
| 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | |
| 桑原 聡、他 | |

MG の治療

| | |
|------------------------------------|-----|
| 45. 徳島大学病院における重症筋無力症 96 例の検討 | 137 |
| 徳島大学医学部附属病院神経内科 | |
| 梶 龍児、他 | |

| | |
|-----------------------------------|-----|
| 46. 重症筋無力症の長期タクロリムス治療に関する検討 | 139 |
| 金沢大学保健管理センター | |
| 吉川 弘明、他 | |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| 47. 小児期発症重症筋無力症に対するタクロリムスの効果の検討 | 143 |
| 瀬川小児神経学クリニック | |
| 野村 芳子、他 | |

| | |
|--|-----|
| 48. Tacrolimus 無効の重症筋無力症合併赤芽球癆に対する cyclosporin A の使用経験 | 146 |
| 信州大学医学部内科 (神経内科・リウマチ・膠原病内科) | |
| 池田 修一、他 | |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 49. 進行胸腺腫に対する術前ステロイドパルス療法の効果判定 | 148 |
| 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科学 | |
| 藤井 義敬、他 | |

神経免疫疾患の疫学調査

| | |
|---|-----|
| 50. 多発性硬化症 (MS) 2004 年全国臨床疫学調査結果第 3 報 : 合併症からみた日本人 MS の病像 | 151 |
| 九州大学大学院医学研究院神経内科学 | |
| 吉良 潤一、他 | |

| | |
|---|-----|
| 51. 多発性硬化症患者の生活の質 (QOL) 大規模調査実施にむけて —フォーカスグループミーティングをふまえて— | 153 |
| 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学 | |
| 菊地 誠志、他 | |

| | |
|---|-----|
| 52. 特定疾患治療研究事業臨床調査個人票を用いた重症筋無力症の疫学的研究 | 156 |
| 金沢大学保健管理センター | |
| 吉川 弘明、他 | |

| | |
|--|-----|
| 53. Diagnosis procedure combination (DPC) 制度下における免疫性神経疾患診療 | 158 |
| 徳島大学医学部附属病院神経内科 | |
| 梶 龍児、他 | |

GBS/FS の臨床

54. ギラン・バレー症候群の長期予後 160
北里大学医学部神経内科学
荻野 美恵子、他
55. 口咽頭・頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群の臨床像の解析 162
独協医科大学神経内科
結城 伸泰、他
56. Fisher 症候群に対する免疫グロブリン療法：連続 92 症例の検討から 165
千葉大学大学院医学研究院神経内科学
桑原 聡、他
57. 抗 GD1b および GM1 抗体陽性を示し、肺小細胞癌で死亡した、感覚失調性ニューロパチーの一部検例 167
東京大学医学部附属病院神経内科
清水 潤、他

GBS/FS の免疫

58. Miller Fisher 症候群における新規抗ガングリオシド複合体抗体とその反応特異性 169
近畿大学医学部神経内科
楠 進、他
59. Guillain-Barré 症候群血中抗体の反応性に及ぼすリン脂質の影響 171
近畿大学医学部神経内科
楠 進、他
60. *Campylobacter jejuni* 菌体抗原感作による実験的神経炎 173
信州大学医学部保健学科生体情報検査学
高 昌星、他

CIDP/MMN

61. CIDP の有病率と長期予後 176
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学
祖父江 元、他
62. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の治療抵抗性と予後の検討 178
信州大学医学部内科 (神経内科・リウマチ・膠原病内科)
池田 修一、他
63. IVIG を繰り返し必要とする慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおけるシクロスポリン導入後の再燃回数 180
独協医科大学神経内科
結城 伸泰、他
64. 多巣性運動ニューロパチーの診断には伝導ブロックの証明が必須か？—神経根エコーの有用性— 183
徳島大学医学部附属病院神経内科
梶 龍兒、他

筋炎

| | |
|-------------------------------------|-----|
| 65. 炎症性筋疾患の血清中サイトカインの変化に関する検討 | 185 |
| 東京大学医学部附属病院神経内科 | |
| 清水 潤、他 | |

| | |
|--|-----|
| 66. 多発性筋炎でのステロイド抵抗性における granulysin の関与 | 187 |
| 九州大学大学院医学研究院神経内科学 | |
| 吉良 潤一、他 | |

| | |
|-------------------------|-----|
| Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 191 |
|-------------------------|-----|

| | |
|---------------|-----|
| Ⅳ. イラスト | 211 |
|---------------|-----|

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

免疫性神経疾患に関する調査研究

主任研究者 吉良潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授

研究要旨

本研究班は、新しいメンバー構成で平成14年度に発足したものである。平成17年度はその2期目の第1年次にあたり、多くの重要な成果があがった。臨床疫学的には下記のような成果が挙げられた。(1) MRI画像が初めて集積された平成16年度の高発性硬化症(MS)全国臨床疫学調査の解析をさらにすすめ、わが国に多い視神経脊髄型MS(OSMS)ではMcDonaldの診断基準を満たす症例の割合が少なく、3椎体以上の長大な脊髄病変を有する割合が高く、このような症例は特異な病像を呈すること、膠原病合併例ではインターフェロンベータ(IFN β)の治療効果が劣ることなどを明らかにした。さらに、日本人OSMSの約60%でNMO-IgGと抗アクアポリン4(AQP4)抗体が陽性であり、陽性例が特異な病像を呈することを明らかにした。(2) 18年ぶりとなる重症筋無力症(MG)の全国臨床疫学調査を開始した。(3) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の全国臨床疫学調査を行い、有病率が1.91/10万人であることを明らかにした。(4) ギラン・バレー症候群(GBS)の疫学調査のワーキンググループを結成し、調査計画を立案した。治療の面では、難治性MGやCIDPなど治療抵抗性の免疫性神経疾患におけるシクロスポリンの有用性が示され、今後認可へ向けて治験が行われる予定である。研究においては、以下のような研究が着目される。(1) 視神経脊髄型MSの多くの症例に認められるNMO-IgG抗体がAQP4を認識すること、本抗体を有する症例は重症で、3椎体以上の長大な脊髄病変を有することが明らかとなった。(2) MSにおいては自己反応性T細胞を抑制するCD4+CD25^{high}細胞のFoxp3+T細胞が減少していたが、IFN β 投与後にこれが増加することを見出した。(3) DNAマイクロアレイを用いて末梢血リンパ球におけるIFN β 反応性遺伝子を網羅的に解析した結果、IFN β が多彩な遺伝子を誘導することを見出した。(4) EAEに対してトロンビン阻害薬や、アストロサイト機能改善薬arundic acidの効果が示され、MSの新しい治療薬や予防薬となりうる可能性が示唆された。(5) 抗MuSK抗体陽性MGが集積され、その臨床的検討を行った。その結果、わが国における抗MuSK抗体陽性MGの臨床徴候と治療の方向性が示された。また、可溶性マウスMuSK蛋白を抗原として、抗MuSK抗体陽性MGラット作製にも成功した。(6) MGにおける骨格筋リアノジン受容体(RyR)結合抗体を定量するため、サンドイッチELISAを応用した新たな測定系を考案した。この系により、MG特異的に抗RyR抗体を検出し得た。(7) *C. jejuni*菌体抗原感作による実験的神経炎を初めて作製した。発症率は約70%であり、GBSなど炎症性末梢神経障害の発症機序の解明が発展することが期待される。(8) 自己免疫性末梢神経障害において鍵となる血液神経関門(BNB)を構成する神経内膜内微小血管内皮細胞の初代培養を行い、BNB in vitro modelを確立した。これにより難治性自己免疫性末梢神経疾患の新たな治療法開発が期待できる。

分担研究者

糸山泰人（東北大学大学院医学系研究科神経内科学），納 光弘（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学），池田修一（信州大学医学部内科（神経内科・リウマチ・膠原病内科）），出雲周二（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター），太田宏平（東京理科大学理学部第一部），大原義朗（金沢医科大学微生物学），荻野美恵子（北里大学医学部神経内科学），梶 龍兒（徳島大学医学部附属病院神経内科），神田 隆（山口大学医学部脳神経病態学講座神経内科学），菊地誠志（北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学），楠 進（近畿大学医学部神経内科），桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科学），高 昌星（信州大学医学部保健学科生体情報検査学），郡山達男（広島大学大学院脳神経内科学），清水 潤（東京大学医学部附属病院神経内科），錫村明生（名古屋大学環境医学研究所神経免疫），祖父江元（名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学），田中恵子（新潟大学脳研究所神経内科学），田中正美（国立病院機構宇多野病院），千葉 進（札幌医科大学神経内科），中村龍文（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学），野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科），原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小兒科学），原 英夫（国立長寿医療センター研究所血管性痴呆研究部），久永欣哉（国立病院機構宮城病院臨床研究部），藤井義敬（名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科学），古川 漸（山口大学医学部生殖・発達・感染医科学），松井 真（金沢医科大学神経内科），松尾秀徳（国立病

院機構長崎神経医療センター神経内科），水澤英洋（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学），村井弘之（九州大学病院神経内科），山村 隆（国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部），結城伸泰（獨協医科大学神経内科），吉川弘明（金沢大学保健管理センター），米田 誠（福井大学医学部第二内科）

研究協力者

田平 武（国立長寿医療センター研究所），斎田孝彦（国立病院機構宇多野病院），荒賀 茂（藤井政雄記念病院），本村政勝（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学），鈴木則宏（慶應義塾大学医学部神経内科），野村芳子（瀬川小児神経学クリニック），大生定義（横浜市民病院神経内科），三木哲郎（愛媛大学医学部老年医学講座）

A. 研究目的

本研究班では第一期目に引き続き，指定対象疾患である多発性硬化症（MS），重症筋無力症（MG），ギラン・バレー症候群（GBS），フィッシャー症候群（FS），慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP），ルイス・サムナー症候群，ク로우・フカセ症候群，並びに関連のある免疫性神経疾患（HAM，アトピー性脊髄炎，傍腫瘍性神経症候群，特発性筋炎等）を対象とする。これらの疾患について，1) 全国臨床疫学調査に基づいて疫学的特徴，臨床像，免疫遺伝学的背景，現状の治療成績を明らかにすること，2) 全国調査の分析結果から，病態および発症機序の解明をすること，3) 病態や発症機序に立脚した診断・治療ガイドラインの作成及び新しい画期的な治療法を開発すること，及び4) 発症予防法を発見することを目的

とする。

B. 研究方法, 研究結果及び考察

研究全般を通して倫理的課題については以下のように取り扱った。患者の臨床検査データやサンプルを使用したり, 治療薬を投与したりするすべての臨床研究において, 各施設の倫理委員会の承認後, 十分なインフォームドコンセントを得た。さらに, 臨床疫学調査では患者のプライバシーの保護に十分配慮し, 個人情報が出ないように細心の注意を払った。また, それぞれの施設内の倫理委員会での許可を得て研究を行った。動物を使用する研究は, 動物愛護の観点より各施設の動物実験に関する指針・マニュアルを遵守した。

(1) 多発性硬化症 (MS)

臨床疫学研究: 吉良 (九大) らが実施した「多発性硬化症 2004 年全国臨床疫学調査」では, MRI 画像データが初めて集積された。視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) では, 通常型多発性硬化症 (CMS) に比べ, 有意に McDonald の診断基準を満たす症例の割合が少なく (8.2% vs 45.5%), 一方, 3 椎体以上の長大な脊髄病変を有する割合が高かった (41.2% vs 16.1%)。3 椎体以上の長大な脊髄病変を有する症例は, より重症で, 女性に多く, 高度の視力障害や脊髄障害を有していた (⇒報告書 17 ページ, イラスト 211 ページ)。合併症からみると, 膠原病合併例は女性に多く, 高齢発症であった。また, OSMS, OBSMS, SMS の割合が高かった。膠原病合併例では, インターフェロン (IFN) β の治療効果は非合併例よりも劣っており, 悪化例の割合が合併例では 31.6% に対し非合併例では 4.9% であった (報告書 151 ページ,

イラスト 254 ページ)。今後さらにさまざまな切り口で解析を行い, わが国の MS の病態を明らかにしていく予定である。菊地 (北大) らは, MS 患者の QOL 大規模調査に先がけて, フォーカスグループミーティングを行った。このミーティングは MS 患者, 患者家族, 調査者により構成され, 運動機能や日常生活活動のみならず, 心理社会的状況などさまざまな要因が QOL に関与していることが確認された。これらをふまえて大規模調査を計画し, 平成 18 年度に実施の予定である (⇒報告書 153 ページ, イラスト 255 ページ)。

日本人 MS の画像所見: McDonald の MS 診断基準によると 2 椎体以上にまたがる脊髄病変はまれとされている。しかしわが国では, とりわけ OSMS において, 3 椎体以上の脊髄病変をもつ MS 症例にしばしば遭遇する。田中 (宇多野病院) らは, 3 椎体以上の長大な脊髄病変を有する MS 患者では, 大脳症状で初発することは少ない, 脊髄病変は早期から出現する, 脳幹症状を呈した患者の 15% が中枢性呼吸障害を呈すること, などの臨床的特徴を明らかにした (⇒報告書 19 ページ, イラスト 212 ページ)。また, 長大な脊髄病変を有する MS 患者では脳幹から頭頂部にかけての長い病変や black hole が CMS に比べると高率で認められることを示した (⇒報告書 21 ページ, イラスト 213 ページ)。吉良 (九大) らは自験例 108 例を対象として MRI を評価すると同時に, 剖検された 5 例を解析した。その結果, 日本人 OSMS では, McDonald/Barkhof の MRI 診断基準を満たす例は少なく, 長大な脊髄病変を有することが特徴であった。側脳室周囲病巣に着目すると, OSMS では MRI および病理所見にて側脳室に

沿って帯状に分布するのに対し、CMS では白質深部へ進展する ovoid lesion を認めた (⇒報告書 23 ページ, イラスト 214 ページ)。

OSMS の病巣形成機序：村井 (九大) は、3 椎体以上の長大な脊髄病変を有する症例の形成にかかわる因子について検討した。これまでに IL-17/IL-8 が OSMS の再発期に上昇しており、脊髄病変の長さとの相関があることを明らかにしてきたが、これらの結果は好中球の関与を示唆する。このため、好中球の一次顆粒に多量に含まれる myeloperoxidase (MPO) を測定した。MPO は脊髄病変の長さとは相関関係はなかったが、重症度との相関が認められた (⇒報告書 25 ページ, イラスト 215 ページ)。菊地 (北大) らは、長大な脊髄病変を有する MS 症例の特徴を分析することによって、”attack-related severity (attack-related lesion expansion)”, ”臨床経過”, ”病変分布”の3つの軸に基づいた三次元的病像把握の重要性を検証した。長大な脊髄病変の有無は attack-related lesion expansion の指標として重要であり、少なくとも一部は遺伝的に規定された CTLA4 分子の関与が考えられた (⇒報告書 27 ページ, イラスト 216 ページ)。糸山 (東北大) らは、OSMS の血清中 NMO-IgG を測定し、陽性例と陰性例とを比較した。NMO-IgG は、OSMS の 63%で陽性であり、陽性例は陰性例に比べ、横断性脊髄炎や失明に至る頻度が高く、より重症化しやすかった。また、全例 3 椎体以上の長大な脊髄病変を有していたことを明らかにした (⇒報告書 30 ページ, イラスト 217 ページ)。田中 (新潟大) らは、この NMO-IgG が抗 Aquaporin-4 抗体であることを確認し、本邦の OSMS の約 60%の例で陽性であること、CMS とは病態が異

なることを示した (⇒報告書 32 ページ, イラスト 218 ページ)。

MS の臨床検査：太田 (東京理科大) らは MS を対象に定量的脳波解析を試み、脳機能の評価を行った。周波数マッピングを作成すると MS 患者では徐波の増加が容易に認められ、客観的な脳機能評価の一助となりうることを示された (⇒報告書 34 ページ, イラスト 219 ページ)。田中 (新潟大) らは MRI 拡散テンソルトレーズヒストグラムにより normal appearing gray/white matter の機能評価を行い、その経時的変化の研究を行った。その結果、IFN β 未使用の患者で認められたヒストグラムの右方移動が使用患者では認められないことが示され、IFN β により MS の障害進行が抑制されることが示唆された (⇒報告書 36 ページ, イラスト 220 ページ)。郡山らは、MS と鑑別を要する疾患である神経ベーチェット病の検査所見を呈示した。MS 類似の経過をとり、MS として典型的でない所見がある HLA-B51 陽性例は神経ベーチェットである可能性があり、髄液 IL-6 測定が治療判定効果に有用であることを示した (⇒報告書 38 ページ)。

MS の免疫細胞動態：松井 (金沢医大) らは、central memory T cell (TCM), および effector memory T cell (TEM) が、MS の活動性や病型を規定する因子である可能性を検証した。その結果、末梢血中および髄液中の CD4 陽性 TCM, TEM とともに検索対象グループ間で差がなかった。CD4 陽性 effector memory T cell は活動性 MS 患者では末梢血中に比べ髄液中に多く存在したが、炎症性サイトカイン産生との相関は認められず、MS では TEM 以外の炎症性サイトカイン産生細胞の関与が大きいことを明らかにした (⇒報告書 42 ページ)。山村 (精神・神

なった。Midkine 抑制を標的とした治療法が期待される。

⑧ トロンピン阻害薬を投与することにより EAE が抑制されることを示した。MS の新しい治療薬として有用である可能性がある。また、アストロサイトの機能改善薬 arundic acid に再発の予防効果を認めたことより、本薬が MS の経口予防薬となる可能性が示唆された。

⑨ HAM 患者では無症候性キャリアと比較して末梢血リンパ球中の HTLV-1 env 特異的 CD4+ T 細胞が高頻度に検出されること、CD8+CD28-細胞が HAM 患者で低いことなどを示した

⑩ MG の過形成胸腺ではリンパ球と樹状細胞の遊走に重要なケモカイン受容体 CCR7 のリガンド CCL21 の発現が上昇していることを明らかにした。また、抗体産生を制御するケモカイン受容体 CXCR5 を発現する CD4+ T 細胞が末梢血で優位に増加していることを示した。これらの変調は治療後に正常化することも明らかとなった

⑪ 抗 MuSK 抗体陽性 MG が集積され、その臨床的検討を行った。その結果、わが国における抗 MuSK 抗体陽性 MG の臨床徴候と治療の方向性が示された。また、可溶性マウス MuSK 蛋白を抗原として、抗 MuSK 抗体陽性 MG ラット作製にも成功した。

⑫ MG における骨格筋リアノジン受容体 (RyR) 結合抗体を定量するため、サンドイッチ ELISA を応用した新たな測定系を考案した。この系により、MG 特異的に抗 RyR 抗体を検出し得た。

⑬ *C. jejuni* 菌体抗原感作による実験的神経炎の作製を初めて行った。臨床的には発症率は約 70% であり、GBS など炎症性末梢神経障害の発症機序の解明が進展することが期待される。

⑭ CIDP の全国疫学調査を行った。その結果、有病率は 1.91/10 万人であり、発症率は 0.57/10 万人であった。地域偏倚性は認められなかった。

⑮ MG や CIDP など、難治性の免疫性神経疾患に対するシクロスポリンの有効性が示された。

D. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

E. 研究発表

全体をまとめたものは研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

F. 知的所有権の出願・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