

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 17
九州大学大学院医学研究院神経内科学
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と規定因子の検討 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ベーチェット病と多発性硬化症の鑑別
—脳幹、視床、基底核、大脑白質病変を呈した 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 FOXP3mRNA 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

血液脳関門と脱髓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 Horning 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・感染医学科
　　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髓における Midkine の役割について 一第二報— 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 一臨床経過ならびに病理組織学的検討一 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. ウィルス性脱髓モデルを用いた免疫性脱髓関連分子の探索 93
　　金沢医科大学微生物学
　　大原 義朗、他

29. ウィルス性脱髓におけるウィ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. 神經 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. 橋本病における自己抗体と臨床徵候の検討 | 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-1 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 聰、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 龍兒、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瘻に対する 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 ーフォーカスグループミーティングをふまえてー | 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 龍兒、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 聰、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剖検例 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ン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. 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（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髓性多発ニューロパチーにおける
シクロスルホ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 龍児、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 . 總 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がった。(1) MRI画像が初めて集積された平成16年度の多発性硬化症（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) 慢性炎症性脱髓性多発神経炎（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ルホ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閥門（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 聰（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）、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児科学）、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・感染医学科）、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）、フィッシュヤー症候群（FS）、慢性炎症性脱髓性多発神経炎（CIDP）、ルイス・サムナー症候群、クロウ・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、個人情報が流出し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。しかしあが国では、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、大脑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, 脊髄病変の長さと正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, 橫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が示された (⇒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ス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經ベーチエ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 陽性例は神經ベーチエ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

経センター) らはこれまで MS の寛解期に CD4 陽性 NKT 細胞が Th2 サイトカインを產生しやすくなっていることを報告してきたが、今年度は IL-2 を介して IL-5 を主とした Th2 優位のサイトカインを產生する CD4 陽性 NKT 細胞クローニーの一群を見出し、これらが Th1 偏倚を是正する調節細胞として働きうる可能性を示した(⇒報告書 44 ページ、イラスト 221 ページ)。太田(東京理大) らは、自己反応性 T 細胞を抑制する CD4+CD25^{high} 制御性 T 細胞、内在性制御性 T 細胞のマーカーである Foxp3 遺伝子発現が IFN β 投与後に共に増加していることを示した(⇒報告書 49 ページ、イラスト 222 ページ)。松尾(長崎神経医療センター) らも CD4+CD25^{high} 細胞の Foxp3+ 制御性 T 細胞に着目し、MS ではこれが減少していたが、IFN β 投与後に増加することを明らかにした(⇒報告書 51 ページ、イラスト 223 ページ)。

MS とインターフェロン: 松井(金沢医大) らは、II 型樹状細胞の前駆細胞であり、MS の病型や疾患活動性を規定するとされている natural interferon-producing cell (IPC) の存在率が再発寛解型 MS と一次進行型 MS とで異なることを明らかにし、病型を規定する因子として樹状細胞が重要な役割を担っていると推定した(⇒報告書 53 ページ、イラスト 224 ページ)。山村(精神・神経センター) らは 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 は IFN response/signaling 関連遺伝子群の他に多彩な遺伝子を素速く誘導することを見出した。また、proinflammatory chomokine/cytokine burst が IFN β 副作用の原因となり得ることを明らかにした(⇒報告書 55

ページ、イラスト 225 ページ)。千葉(札幌医大) らは MS 患者の MxA 遺伝子調節領域の SNP 頻度を検討したところ、nt-88T アレルが高頻度に見出され、この SNP により MxA の発現量が変化することを示した。MxA 蛋白は IFN に対する中和抗体の間接指標とされ、ハプロタイプを考慮したうえで IFN β への反応性を検討する必要があると考えられた(⇒報告書 61 ページ)。

血液脳関門とその破綻: 神田(山口大) らは、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(blood-nerve barrier, 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、血液脳関門(blood-brain barrier, BBB) との比較を行った。これにより BNB の性質を明らかにでき、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(⇒報告書 63 ページ、イラスト 227 ページ)。水澤(東京医歯科大) らは中枢神経系炎症の窓口となる BBB における炎症関連分子(ケモカイン、ケモカイン受容体、MMP、TLR/IL-1R) と IFN β の作用を検討した。その結果、IFN β は炎症条件の差異によって異なる作用を有すること、Th1、Th2 に対し抑制性に作用することを明らかにした(⇒報告書 69 ページ、イラスト 228 ページ)。郡山(広島大) らは、MS において TRAIL および MMP-9 の血中動態を IFN β との関連において検討した。TRAIL は IFN β の効果予測のマーカーとして有用であるとされているが、IFN β 投与中の患者で高値であり、また MS の活動性と相關する MMP-9 と負の相関を示した(⇒報告書 71 ページ、イラスト 229 ページ)。古川(山口大) らは、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalo-

myelitis, ADEM) の MMP-9, TIMP-1 を測定し, BBB 機能の評価を行った。急性期では MMP-9 が高値であり, ガドリニウム造影病変のある患者では回復期に, 造影病変のない患者では急性期に TIMP-1 が高値だった。これらの動態が ADEM の病変形成に関与することが示唆された (⇒報告書 76 ページ, イラスト 230 ページ)。

MS モデルによる治療法の開発: 錫村 (名大) らは Midkine, (MK) ノックアウトマウスを作成し, EAE との関連を調べた結果, MK 欠損マウスでは EAE 発症が抑制されることを明らかにした。また, MK 欠損マウスでは CD4+CD25+制御性 T 細胞が有意に増加しており, Th1 優位の自己免疫反応が抑制されていることを示した。MK 抑制を標的とした治療法の開発が期待される (⇒報告書 79 ページ, イラスト 231 ページ)。高 (信州大) らは EAE では発症に先立って凝固系が亢進しており, トロンビ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考えられた (⇒報告書 81 ページ, イラスト 232 ページ)。野村 (埼玉大) らは, アストロサイトの機能改善薬 arundic acid を EAE に投与したところ, 投与群で臨床症候が抑制され, 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 (⇒報告書 84 ページ, イラスト 233 ページ)。松尾 (長崎神経医療センター) らは, 食餌中の脂肪酸が EAE の経過に与える影響を検討した。必須脂肪酸は ω 6 系と ω 3 系とに大別されるが, ω 6-rich 群において EAE の発症が遅れ, 重症度も軽症であることを明らかにした (⇒報告書 89 ページ)。

MS モデルを用いた病態解析: 原 (長

寿医療センター研究所) らは EAE の病態におけるアストロサイト由来因子の関与を調べるため, GFAP プロモーター制御下に EGFP を強発現するトランスジェニックマウスを作成, EAE の臨床経過に伴う脊髄の炎症像やサイトカイン発現を調べ, アストロサイト由来の IL-12 が EAE の慢性化に関与している可能性を示唆した (⇒報告書 91 ページ, イラスト 234 ページ)。大原 (金沢医大) らは, 脱髓に関与すると考えられているウイルス由来の L 蛋白の標的分子 AP50 を同定したが, 今年度は AP50 と L 蛋白の結合モチーフを改変した組み換えウイルスを作成し, AP50 と L 蛋白の会合により細胞表面 CTLA-4 の turnover が阻害され, CTL 反応が低下している可能性が示唆された (⇒報告書 93 ページ, イラスト 235 ページ)。また, ウイルス非構成蛋白質リーダーの 1 アミノ酸を置換した組み換えウイルスを用いて, 脳において脱髓を生じる, ヒトの MS に近い新規の動物モデルを作成することに成功した (⇒報告書 95 ページ, イラスト 236 ページ)。

(2) 免疫性脳炎

原 (九大) らは, ADEM の特殊型と考えられる多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎の多施設での解析を行った。このような特徴をもつ症例では, 発熱の頻度が少なく, けいれんの頻度が高かった (⇒報告書 97 ページ, イラスト 237 ページ)。また, 多施設共同で ADEM 患者の集積を行い, データベースを構築, 宿主遺伝因子の解析を行う予定である (⇒イラスト 238 ページ)。田中 (新潟大) らは, 担癌患者でも傍腫瘍性神経症候群を発症する症例は限られていることから, そこに存在する宿主要因, 免疫動態の異常を検出すべく, リン

パ球サブセット, Foxp3 の発現を調べ, 傍腫瘍性神経症候群では Foxp3 発現が減少していることを明らかにした (⇒報告書 100 ページ). 納 (鹿児島大) らは近年報告が相次いでいる抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎について検討した. 辺縁系脳炎 20 例中 9 例で抗 VGKC 抗体が陽性であり, 隱性例と比較して臨床像に差はないこと, Isaacs 症候群とは異なり, 抗 VGKC 抗体は NB-1 細胞の K⁺電流を抑制しなかつたことを示した (⇒報告書 102 ページ, イラスト 239 ページ). 久永 (宮城病院) らは神経 Sweet 病を提唱して診断基準を発表したが, 今年度は本症の MRI 画像所見を検討した. T2 高信号病変に好発部位ではなく, さまざまな部位に出現していた. 増強効果のある病変は少なく, MS, 辺縁系脳炎, ベーチェット病などに類似した病変もみられることを明らかにした (⇒報告書 106 ページ, イラスト 240 ページ). 米田 (福井大) らは, 多数の橋本脳症患者における α -enolase の NH₂末端に対する自己抗体 (抗 NAE 抗体) と臨床徴候を検討し, 抗 NAE 抗体が橋本脳症の約 2/3 で陽性であり, 疾患特異性が高いことを見出した (⇒報告書 109 ページ, イラスト 241 ページ).

(3) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

納 (鹿児島大) らは, 発症関連因子に関する免疫学的検討を行った. その結果, 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 (⇒報告書 111 ページ, イラスト 242 ページ). 出雲 (鹿児島大) らは, HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染リンパ球を解析し, これらのリンパ球は CCR4 を発現していること,

CD4+CD25+Foxp3+制御性 T 細胞にも高率に HTLV-1 が感染していることを明らかにした (⇒報告書 115 ページ, イラスト 243 ページ). また, HAM の脊髄に HTLV-1 特異的 CTL の浸潤があることを証明した (⇒報告書 117 ページ, イラスト 244 ページ). 中村 (長崎大) らは, HAM 患者由来の HTLV-1 感染 T 細胞は抗インテグリン抗体によって HTLV-1 産生が強く抑制されること, すなわち HTLV-1 の細胞外放出の割合が高いことを明らかにし, このことが high proviral load の一因になっている可能性を示唆した (⇒報告書 119 ページ, イラスト 245 ページ).

(4) 重症筋無力症 (MG)

臨床疫学研究 : 吉川 (金沢大) らは MG の臨床調査個人票データベースを用いて, 患者の年齢分布や治療状況を中心とした解析を行った. データが入力されていた患者数は 5881 人であり, 胸腺摘除術は 63.6%, ステロイド治療は 60.4% が受けており, タクロリムスは 13.4% に投与されていた (⇒報告書 156 ページ, イラスト 256 ページ). 梶 (徳島大) らは, MG の自験 96 例の解析を行い, 発症数の増加, 胸腺摘除術の減少, 発症年齢の高齢化を指摘した (⇒報告書 137 ページ, イラスト 250 ページ). 村井 (九大) らは, 本年度より MG の全国臨床疫学調査を開始した.

MG の胸腺免疫 : 糸山 (東北大) らは, 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, さらに CCL21 依存性リンパ球遊走能が亢進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（⇒報告書 123 ページ、イラスト 246 ページ）。藤井（名古屋市大）らは、ヒト胸腺細胞と末梢血における autoimmune regulatory element (AIRE) の発現を検討した。AIRE の発現低下は、negative selection で消去されるべき自己反応性の T 細胞の生存を許すことになる。胸腺 T 細胞の AIRE の発現はわずかであり、末梢血では B 細胞や顆粒球、単球には発現があったが、T 細胞にはほとんどないことが判明した。（⇒報告書 126 ページ、イラスト 247 ページ）。

MG の自己抗体：本村（長崎大）らは、抗 MuSK 抗体陽性 MG 70 例の臨床的検討を行った。その結果、女性に多い、筋萎縮を伴う例が多い、胸腺腫を合併しない、ステロイド、血漿交換、タクロリムスが有効で、胸腺摘除術の適応は少ない、という臨床上の特徴を明らかにした（⇒報告書 129 ページ、イラスト 248 ページ）。また、可溶性マウス MuSK 蛋白を抗原として、抗 MuSK 抗体陽性 MG ラットを作製した。このラットでは抗 MuSK 抗体は上昇し、神経筋接合部では運動終板の AChR、MuSK 量の減少、形態異常が高頻度にみられ、抗 MuSK 抗体が運動終板に対して病原性を有することが示された（⇒報告書 131 ページ）。吉川（金沢大）らは、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開発した。MG 患者の 39% で抗 RyR 抗体が陽性であり、serone-gative MG やコントロールでは全例陰性であり、MG 特異的に抗体を検出し得た（⇒報告書 133 ページ、イラスト 249 ページ）。桑原（千葉大）らは、MG において筋興奮収縮連関

が障害されているかについて生理学的検討を行った。興奮収縮連関時間 (E-C coupling time, ECCT) は対照に比べ、MG で有意に延長していた。タクロリムス内服例では非内服例よりも短縮しており、興奮収縮連関に促進的に作用するものと考えられた（⇒報告書 135 ページ）。

MG の治療：吉川（金沢大）らはタクロリムスの長期投与の有用性について検討した。治療初期よりタクロリムスを使用した群では、ステロイドの使用量が少ない傾向にあった。有害事象も適切な対応で改善し、長期的観点からも安全に使用しうることが示された（⇒報告書 139 ページ、イラスト 251 ページ）。野村（瀬川小児神経学クリニック）は小児期発症 MG 10 例にタクロリムスを使用し、成人発症例と同様、十分な臨床効果とステロイド減量効果を示した（⇒報告書 143 ページ、イラスト 252 ページ）。池田（信州大）らはタクロリムスが無効の MG 合併赤芽球病にシクロスボリンを使用し、効果を確認している。MG では、タクロリムスとシクロスボリンのいずれかが無効であっても、もう一方の薬剤が有効な場合があり、治療の選択肢として考慮すべきである（⇒報告書 146 ページ、イラスト 265 ページ）。藤井（名古屋市大）らは、胸腺腫合併 MG で、術前ステロイドパルス療法の効果を検討した。その結果、組織型が B1 型である胸腺腫がもっとも術前ステロイドパルス療法により腫瘍の縮小率が大きいことを明らかにした（⇒報告書 148 ページ、イラスト 253 ページ）。

(5) ギラン・バレー症候群とフィッシャー症候群 (GBS/FS)

GBS/FS の臨床：荻野（北里大）らは、GBS 19 例と FS 7 例の長期予後を

検討した。発症後2年から17年の経過で、重度の後遺症を残したのはGBSの1例のみであった。抗ガングリオシド抗体は発症後10年経過しても陽性の例があった(⇒報告書160ページ、イラスト258ページ)。結城(獨協医大)らは口咽頭・頸部・上腕型GBS(PCB)の臨床像を多数例(n=92)で解析した。その結果、PCBでも*C. jejuni*が主要な先行感染病原体であり、抗GT1a抗体がもっとも高頻度で認められ、FSの合併例では、抗GQ1b抗体の関与が考えられた。PCB/GBS群では呼吸障害が有意に多かった(⇒報告書162ページ、イラスト259ページ)。桑原(千葉大)らは、FSに対する免疫グロブリン療法など免疫療法の効果を連続92名で検討した。その結果、免疫グロブリン治療群、血漿交換治療群、無治療群のいずれも、6ヵ月～1年後には寛解に至っており、治療群間に有意差はないことを示した(⇒報告書165ページ、イラスト260ページ)。清水(東大)らは、ホスファチジン酸添加下で抗GD1b抗体が陽性であった感覚失調性ニューロパチーを病理学的に検討した。後根での脱髓と脊髓後索を認め、抗GD1b抗体の関与が考えられた(⇒報告書167ページ)。

GBS/FSの免疫: 楠(近畿大)らは、これまでGBS血中にガングリオシド複合体(GSC)に対する抗体陽性例の存在を示してきたが、今年度はFSでもGQ1bを含むGSCに対する抗体が存在することを見出した。GSCに対する反応性の違いが症候を規定する可能性を指摘した(⇒報告書169ページ、イラスト261ページ)。また、抗GM1 IgG抗体活性はGM1単独よりも酸性リン脂質の混合抗原に対してより強く反応するが抗GQ1b IgG抗体では増強効果がなく、その機序と

して抗体の認識するエピトープの持つ電荷の違いが重要であることを明らかにした(⇒報告書171ページ、イラスト262ページ)。高(信州大)らは、*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、感作後16～21日に尾の麻痺から発症し上行し、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(⇒報告書173ページ、イラスト263ページ)。

(6) 慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー(CIDP)と多巣性運動ニューロパチー(MMN)

祖父江(名古屋大)らは、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。長期予後的には慢性進行型、および筋萎縮が予後不良である因子であることが明らかとなった(⇒報告書176ページ、イラスト264ページ)。池田(信州大)らは、治療抵抗性のCIDP9例に対して、シクロスボリンを導入し、うち7例で継続的な症状の改善が認められた。シクロスボリンの種々の難治性免疫性神経疾患への有効性が期待される(⇒報告書178ページ、イラスト265ページ)。結城(獨協医大)らは免疫グロブリン療法を繰り返し必要とするCIDPにシクロスボリンを導入して再燃回数などを検討したところ、11例中8例で免疫グロブリンの追加投与が不要になり、2例で投与間隔が延びた。ステロイドで寛解を維持できないCIDPに対するシクロスボリンの有用性を示した(⇒報告書180ページ、イラスト266ページ)。梶(徳島大)らは、電気生理学的に伝導ブロックを証明できなくても、神経根エコーで脱髓による神経根の肥厚を

検出できることを示した。ALS や健常コントロールではそのような肥厚を認めず、非侵襲的で有用な検査法として期待できる（⇒報告書 183 ページ、イラスト 267 ページ）。

（7）筋炎

清水（東大）らは、各種筋炎の血清サイトカインを蛍光ビーズサスペンションアレイシステムで測定し、皮膚筋炎では IL-6 が多発筋炎よりも高い、IL-10 が健常対照よりも高いなど、特徴のあるプロフィールを得た（⇒報告書 185 ページ、イラスト 268 ページ）。吉良（九大）らは、多発筋炎および封入体筋炎を用い、浸潤細胞中の granulysin の発現を検討した。CD8 陽性細胞中の granulysin 発現率はステロイド抵抗性の症例においてより高値であり、granulysin がステロイド抵抗性に寄与していることを指摘した（⇒報告書 187 ページ、イラスト 269 ページ）。

（8）その他

梶（徳島大）らは、2003 年にスタートした diagnosis procedure combinations (DPC) が免疫性神経疾患の診療にどのように影響を及ぼしているのか、班員へアンケート調査を行い、解析を加えた。免疫療法のように高額になりがちな治療は包括評価にはなじまないとする意見が多かった。現状では DPC に基づいて個々の症例に適切な診療が行われるかについてなお検討の余地がある（⇒報告書 158 ページ、イラスト 257 ページ）。

C. 結論

①15 年ぶりの MS 全国症例調査の解析が進み、多数の MRI 画像データが初めて集積されたことは画期的なことである。OSMS では 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、3 椎体以上の

長大な脊髄病変を有する割合は高かった。また、膠原病合併例では、IFN β の治療効果は非合併例よりも劣つており、悪化例の割合が高いことも確認された。

②OSMS では血清中 NMO-IgG が 63% で陽性であり、陽性例は陰性例に比べ、より重症化しやすく、3 椎体以上の長大な脊髄病変を有していた。

この NMO-IgG は Aquaporin-4 を認識する抗体であること、CMS とは病態が異なることが明らかとなった。

③当班では MS の寛解期に CD4+ NKT 細胞が Th2 サイトカインを產生しやすくなっていることを報告してきたが、今年度は IL-2 を介して IL-5 を主とした Th2 優位のサイトカインを產生する CD4+ NKT 細胞クローニングが Th1 偏倚を是正する調節細胞として働きうる可能性を示した。

④MS においては CD4+CD25^{high} 細胞の Foxp3+ 制御性 T 細胞が減少していくが、IFN β 投与後にこれが増加することを明らかにした。

⑤DNA 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。

⑥自己免疫性末梢神経障害において鍵となる血液神経閥門（blood-nerve barrier, 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 BNB の性質を明らかにでき、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。

⑦Midkine 欠損マウスでは EAE 発症が抑制されることが明らかとなった。また、Midkine 欠損マウスでは CD4+CD25+ 制御性 T 細胞が有意に増加しており、Th1 優位の自己免疫反応が抑制されていることが明らかと

なった。Midkine 抑制を標的とした治療法が期待される。

⑧トロンビ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。

⑨HAM 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
⑩MG 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。

⑫MG 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。

⑭CIDP 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。

⑮MG や CIDP など、難治性の免疫性神経疾患に対するシクロスボ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