

## 研究結果

マウス脳において、DA 株、GDVII 株および組換えウイルス量は、脳内接種 5 日後に最大となったが、有意な差は認められなかった。しかし、脳内接種 10、90 日後のマウス脳における組換えウイルス量は、親株である DA 株よりも 200 倍多かった。

DA 株接種 10、90 日後の脳では、ウイルス感染細胞は検出されず、炎症細胞浸潤も見られなかった。しかし組換えウイルス接種 10、90 日後の脳では、脳梁にウイルス感染細胞が検出され、かつ広範囲な炎症細胞浸潤が見られた。また、感染 90 日後には脳梁に脱髄病変が見られた。DA 株および組換えウイルス接種 90 日後の脊髄には炎症細胞浸潤および脱髄が見られた。

## 考察

ウイルス非構成蛋白質リーダーを 1 アミノ酸置換することにより、脊髄のみならず、脳においても脱髄を引き起こす組換えウイルスの作製に成功した。本動物モデルを用いた脱髄発症機構の解析は、多発性硬化症発症機序の解明および治療法開発に有用であると考えられる。

置換したアミノ酸であるプロリンは、 $\alpha$ -ヘリックス構造の断点となり、かつ *cis-trans* 変異を生じるアミノ酸

である。従って、リーダーの立体構造は、DA 株と組換えウイルス間で異なると考えられる。このことから、脳におけるタイラーウイルス持続感染と脱髄の発症には、L の立体構造変化を介した調節機構が重要な役割を果たすことが示唆された。

疫学調査の結果から、多発性硬化症の発症要因（環境要因）のひとつとして、幼少期のウイルス感染が考えられている。本研究による結果は、生活環境中に存在するウイルスの軽微な変異により、多彩な病変分布・臨床像を呈する可能性があることを示唆していると考えられる。

## 結論

脊髄のみならず、脳においても脱髄を引き起こす動物モデルの作製に成功した。

## 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

## 灰白質病変を主体とする急性散在性脳脊髄炎の検討

分担研究者 原 寿郎<sup>1)</sup>

共同研究者 石崎義人<sup>1)</sup>、鳥巢浩幸<sup>1)</sup>、吉良龍太郎<sup>1)</sup>、花井敏男<sup>2)</sup>、佐々木和也<sup>3)</sup>  
安元佐和<sup>4)</sup>、満留昭久<sup>4)</sup>

### 研究要旨

我々は、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) との関連が考えられる、多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎症例の集積を行い、臨床像の解析を行った。該当症例は4例で、全例とも可逆的で单相性の経過をとり、臨床像の特徴は、病変の分布を除いて典型的 ADEM と類似し、ADEM の特殊型 (灰白質 ADEM) と考えられた。文献例を含めた多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎のうち、皮質病変を有する群では、発熱の頻度が低く、けいれんの頻度が高い傾向にあった。今回の調査群は、典型的 ADEM と同様、自己免疫応答が関与すると考えられ、今後の症例の蓄積と標的抗原の解明が必要と考えられる。

### 研究目的

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は、一般的に散在性の白質病変を主体とする急性脳炎とされるが、平成 15 年に我々が実施した「福岡県における ADEM とその類縁疾患の疫学調査」では、ADEM 確定例 26 症例に加え、散在性の灰白質病変を主体とした急性脳炎例が“ADEM 疑い例”として2例集積された。ADEM では大脳皮質や基底核・視床などの灰白質病変の合併は約 60% に認められるが<sup>1-3)</sup>、灰白質病変を主体とする ADEM の報告は少ない。

今回、我々は多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎の臨床的特徴を明らかにするために、症例の集積、臨床像の解析、通常の ADEM 症例との比較検討を行った。

### 研究方法

九州大学病院、福岡市立こども病院、佐賀大学病院、福岡大学病院の各施設の小児神経科専門医に対して聞き取り調査を行い、2005 年 9 月までに入院した、多発性の灰白質病変を中心とした急性脳炎例の集計を行った。

ついで、該当症例に対し、罹患年齢、性別、前駆症状、初発症状、主症状、病変部位、検査所見、治療成績、予後等の臨床資料を収集し、臨床像の解析と平成 15 年の疫学調査で集計された ADEM 症例との比較検討を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究では、全て個人識別情報を削除した臨床資料を収集・解析を行い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

---

1) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野

2) 福岡市立こども病院小児神経科

3) 佐賀大学医学部 小児科

4) 福岡大学医学部 小児科

### 研究結果

多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎症例数は4例であった(表 1)。平均罹患年齢

は7.8歳(6-9歳)、性別は男性3名、女性1名で、既往歴として特記するものはなかった。先行感染を2例に認め、症状として意識障害(3例)とけいれんや部分発作(3例)が認められた。髄液中の細胞増多は2例、蛋白上昇は1例に認められた。灰白質病変はMRI画像上、①大脳皮質・基底核を中心に、②血管分布に一致せず、散在性/多発性に認められ、③T2強調画像・FLAIR画像で高信号を示すが、④拡散強調画像での異常やGdによる造影効果に乏しかった。3例でステロイドパルス療法

が著効し、1例では自然寛解した。全例で後遺症はなく、单相性の経過であった。

今回の集積症例と過去の灰白質病変を主体とするADEMの報告例(4例)を合わせて、その臨床的特徴を典型的ADEMと考えられる疫学調査例26例と比較したところ(表2)、先行感染はやや少ないものの、臨床的特徴として両群に明らかな差異は認められなかった。

ただし、皮質病変を有する症例群で比較すると、発熱の頻度が少なく、けいれんの頻度が多い傾向が認められた。

表1. 症例プロフィール

症例	年齢(歳)	性	亜分類	主病変部位	症状	髄液		治療
						細胞数(/ $\mu$ l)	蛋白(mg/dl)	
1	8	男	感染後	大脳皮質、基底核	意識障害、頭痛 部分発作	32	25	mPSL
2	6	女	感染後	基底核、脳幹	意識障害、錐体路徴候 錐体外路徴候	72	45	mPSL
3	8	男	特発性	大脳皮質	意識障害、けいれん	2	27	mPSL
4	9	男	特発性	大脳皮質、基底核	部分発作	8	19	なし

表2. 臨床プロフィールの比較

mPSL:ステロイドパルス療法

	灰白質病変例*			疫学調査例
	皮質病変(+)	皮質病変(-)	計	
症例数	4例	4例	8例	26例
発症年齢	9.7歳	4.8歳	7.2歳	6.2歳(予防接種例を除く)
男女比	男性のみ	1:3	1.3:1	2.3:1
先行感染	50%	25%	38%	73%
臨床所見				
発熱	25%	75%	50%	73%
意識障害	75%	25%	50%	50%
けいれん	75%	0%	38%	38%
検査所見				
白血球増多	50%	50%	50%	62%
髄液細胞増多	50%	100%	75%	81%
髄液蛋白増加	25%	50%	38%	35%
ステロイド治療(有効率)	75%(100%)	100%(100%)	88%(100%)	84%(100%)
後遺症	0%	0%	0%	22%

\*文献例を含む

## 考察

今回調査した灰白質病変を主体とした急性脳炎例は、病変部位の分布を除き、その臨床的特徴において、典型的 ADEM と明らかな相違を認めなかった。特にステロイドパルス療法が有効であり、自然寛解例を含めて単相性の経過であったという特徴は、その病態として、病原体の直接侵襲よりも自己免疫応答の関与を示唆し、典型的 ADEM と同様の機序が存在することが予想される。

しかし、今回の調査例に認める多発性の灰白質病変を、典型的 ADEM の様にミエリンに対する自己免疫応答として生ずる脱髄のみで説明することは困難である。

近年、高率に基底核病変を有するとされる溶連菌感染後 ADEM で抗基底核抗体が高値であったという報告<sup>4</sup>や、髄鞘化が完成していない乳児 ADEM の報告がみられる。これらの報告は ADEM で脱髄以外の自己免疫応答が関与する可能性があることを示唆していると考えられる。

我々が今回調査した急性脳炎は、その臨床的特徴から ADEM の特殊型（灰白質 ADEM）と考えられ、典型的 ADEM とは異なり、非ヘルペス性辺縁系脳炎や Rasmussen 脳炎のように、灰白質の構成成分に対する自己免疫応答が病態に含まれると予想される。

今後は、灰白質 ADEM の更なる症例の蓄積に加え、先行感染の調査や標的抗原の検索を行い、この脳炎の病態を解明していくことが必要である。

## 結論

1. 多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎を調査し、4 例を集積した。
2. 多発性の灰白質病変を主体とする急性脳炎は、病変の分布を除き、画像上の特徴を含めて典型的 ADEM と類似しており、ADEM の特殊型（灰白質 ADEM）と考えられた。
3. 文献例を含めた多発性の灰白質病変を中心とする急性脳炎のうち、皮質病変を有する群では、発熱の頻度は低いですが、けいれんの頻度は高い傾向があった。
4. 今回の調査群は、典型的 ADEM と同様、自己免疫応答が関与すると考えられ、今後の症例の蓄積と標的抗原の解明が望まれる。

## 文献

1. Hynson JL, et al. Neurology 56:1308-12, 2001
2. Murthy SNK, et al. Pediatrics 110:e21, 2002
3. Dale RC, et al. Brain 123:2407-22, 2000
4. Russel C, et al. Ann Neurol 50:588-95, 2001

## 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

実用新案特許：なし

# 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

分担研究者； 田中 恵子<sup>1)</sup>

共同研究者； 谷 卓<sup>1)</sup>, 出塚 次郎<sup>2)</sup>, 西澤 正豊<sup>1)</sup>

## 研究要旨

傍腫瘍性神経症候群(PNS)の病因は癌抗原と神経系の抗原との交差反応による自己免疫反応とされているが、担癌患者でも PNS を発症する症例は限られており、そこには宿主要因として免疫自己寛容の異常が関与している可能性が考えられる。今回われわれは、肺小細胞癌(SCLC)を伴う Lambert-Eaton 症候群(LEMS), Hu, Yo 症候群につき、免疫自己寛容の異常が存在する可能性について、リンパ球サブセット亜分画解析と、末梢性寛容に重要な役割を持つ制御性 T 細胞(Treg)のマスター遺伝子である FoxP3 などの遺伝子発現を定量的に解析することにより検討した。その結果、PNS 群における FoxP3 発現の減少傾向を認め、PNS における免疫自己寛容が障害されている可能性が推察された。

## 研究目的

PNS における強い自己免疫現象が免疫制御系、特に末梢性免疫寛容に重要な役割をはたす Treg の機能異常による可能性を検討するため、PNS 患者の末梢血 Treg において、その機能・分化のマスター遺伝子である FoxP3 発現の定量的解析を施行するとともに、末梢血の Treg, Th1, Th2, Tc1, Tc2, NK, NKT などのサブセット解析を施行した。

## 研究方法

### ① リンパ球サブセット解析

肺小細胞癌(SCLC)を伴う LEMS 患者 2 名, Hu 抗体症候群患者 1 名, 乳癌に伴う Yo 抗体陽性患者 1 名および健常者 21 例を対象とし、対象者のヘパリン採血から塩化アンモニウム溶血剤を用い白血球浮遊液を作成し、Th1, Tc1 の表面マーカーとして CCR5, CXCR3 を、Th2, Tc2 の表面マーカーとして CCR3, CCR4 を、NK, NKT のマーカー

として CD56, CD3 を、Treg の表面マーカーとして CD25, CD62L を用い、蛍光標識モノクローナル抗体でラベルし、リンパ球亜分画を FACS Aria と FACSDiva ソフトウェアで解析した。

### ② FoxP3, TGF- $\beta$ 1 発現解析

ヘパリン加末梢血から Ficoll による比重遠心法により単核球を採取し、CD4(FITC), CD25(APC), CD62L(PE)でラベルし、Treg-rich CD4+CD25<sup>high</sup>CD62L<sup>high</sup> 分画を FACS Aria セルソーターで 10000 個程度分取した(図 1)。

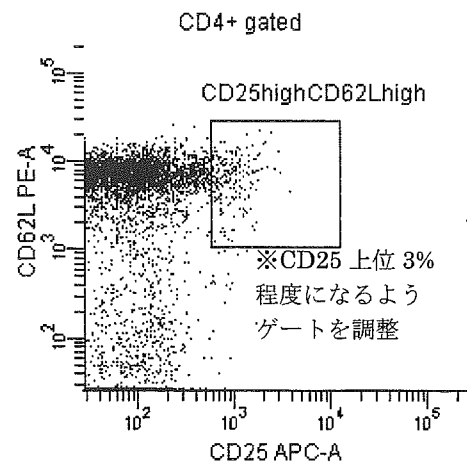


図 1 ; Treg-rich 分画

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野

2) 小千谷さくら病院

Qiagen RNeasy mini kit で RNA を抽出し Quantitect Rev. transcription kit で逆転写, Quantitect Gene Expression Assay system と ABI PRISM 7900HT を用い対照遺伝子を GAPDH としてリアルタイム RT-PCR 法により FoxP3 発現を定量的に解析した.

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学の倫理委員会において承認を受けた. 研究については患者本人へ十分に説明を行い, 文書で同意を得ている. 個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い, プライバシーの保護には十分に配慮した.

研究結果

① リンパ球サブセット解析 (表 1)

Treg が多く含まれると考えられる CD4+ CD25+ CD62Lhigh 分画は, HC や LEMS より Hu, Yo 陽性患者で高い傾向を示した. Tc1 rich と考えられる CD8+ CXCR3+ 分画では PNS 群で高い傾向を示した. また, NK 細胞と考えられる CD56+CD3- 分画は Hu 抗体陽性患者で高い傾向を示した.

② FoxP3, TGF-β1 発現解析

FoxP3 発現は個人差が大きく有意差は見られなかったが, PNS 疾患群で発現が低い傾向がみられた (表 2). TGF-β1 発現は疾患による明らかな傾向は見られなかった.

考察

PNS の宿主側の要因として Treg に注目し, そのリンパ球中の頻度ならびに機能発現に重要な FoxP3, TGF-β1 の mRNA 発現について検討した. サブセット解析における CD4+CD25+ 分画は, 担癌患者検体で高値を示すことが多いとされているが, この解析でも HC に比べ PNS 群で CD4+CD25+ CD62Lhigh 分画の頻度が高い傾向が見られた. 少数例の検討であるが, PNS 群で FoxP3 発現に減少傾

向がみられ, 免疫制御系に障害がある可能性が推察された. 今後さらに症例を増やして検討する予定である.

表 1; リンパ球サブセット解析

CD4/CD8 以外は, それぞれ CD4, CD8 またはリンパ球中の%.

	HC	LEMS	Hu	Yo
CD4/CD8	2.4 ± 1.0	3.4 ± 1.8	1.1	3.2
CD4+CD25+ CD62Lhigh	26.7 ± 6.7	33.9 ± 24.1	55.2	50
CD4+CXCR3+	9.3 ± 9.0	4.0 ± 2.5	6.4	17.4
CD4+CCR4+	12.3 ± 4.6	13.4 ± 4.5	9.0	7.2
CD8+CXCR3+	2.0 ± 1.3	4.5 ± 4.4	5.5	5.0
CD56+CD3-	12.8 ± 5.9	15.6 ± 3.1	50.2	17.7
CD56+CD3+	5.5 ± 4.9	6.5 ± 5.0	1.4	2.0

表 2; 遺伝子発現解析

	HC	LEMS	Hu, Yo
FoxP3	114.7 ± 97.5	47.6 ± 46.9	38.9 ± 2.1
TGF-β1	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.53 ± 0.02

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

# 本邦における辺縁系脳炎と抗 VGKC 抗体の関連について

分担研究者 納 光弘<sup>1)</sup>

共同研究者 渡邊 修<sup>1)</sup>、長堂竜維<sup>1)</sup>、松浦英治<sup>1)</sup>、有村 公良<sup>1)</sup>

## 研究要旨

近年、Isaacs 症候群(acquired neuromyotonia)に加え、Morvan 症候群や辺縁系脳炎例で voltage-gated potassium channel (VGKC)抗体の存在が報告されている。今回、我々は、本邦の辺縁系脳炎 20 例を検討した結果、9 例で抗 VGKC 抗体を認めた。抗 VGKC 抗体の有無で、てんかん発作、認知障害、情動障害、髄液所見および頭部 MRI 所見の異同を検討したが、明らかな差は認められなかった。また、抗 VGKC 抗体 (IgG)は、NB-1 細胞の K<sup>+</sup>電流を抑制しなかった。

## 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分類は、まだ混乱しているが、その中で、免疫グロブリン大量療法などの免疫療法に反応し症状が軽快する抗 VGKC 抗体陽性例が目ざされている。

我々は、本邦における抗 VGKC 抗体陽性の辺縁系脳炎で、特徴的な中枢神経症状の有無を検討した。

また抗 VGKC 抗体の K<sup>+</sup>電流に及ぼす影響について生理学的に検討した。

## 研究方法

対象は、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (LE) の臨床診断で、平成17年に当科に血清が送付された20症例。コントロールとして、Neuromyotonia (NMT) 、および正常者(HC) 各20例の血清を用いた。

抗 VGKC 抗体の測定は、Oxford にならい、家兎脳ホモジネートと125I-alpha-dendrotoxin の mixture に希釈した患者血清を加え、インキュベート後、ヒツジ抗ヒト IgG 抗体を加え、免疫沈降をおこなった。

電気生理学的検討は、Vincent 教授 (Oxford University) から提供を受けた抗 VGKC 抗体陽性の LE 6 例の血清より、IgG を精製し、ヒト線維芽細胞腫由来の NB-1 細胞と 5mg/ml の IgG を 3 日間共培養し、patch clamp 法で K<sup>+</sup>電流の抑制の有無を検討した。Positive control として NMT 例の IgG を用いた。

## 研究結果

1. LE20例中9例で抗 VGKC 抗体が陽性であった(図 1)。

2. 抗 VGKC 抗体の有無で、記憶障害、失見当識、てんかん発作などの臨床徴候の有無や、脳波、髄液、頭部 MRI 所見の異同を検討したが、明らかな差は認められなかった(表)。
3. 3例で治療前後の抗 VGKC 抗体価を検討したが、一定の傾向は認められなかった。
4. Vincent 教授より、譲り受けた抗 VGKC 抗体陽性 LE 症例血清より単離した IgG は、Isaacs 症候群 IgG とは異なり、NB-1 細胞の K<sup>+</sup>電流を抑制しなかった(図3)。

## 考察

2001年にNeuromyotonia、発汗異常、重篤な睡眠障害、および幻覚を主症状とするMorvan's fibrillary choreaで抗VGKC抗体陽性が報告された。それに引き続き、末梢神経のhyperexcitabilityを伴わない辺縁系脳炎例での抗VGKC抗体陽性の報告が相次いだ。

VincentらによりLE症例での抗VGKC抗体陽性は、ステロイド療法、血漿交換、IVIgなどの免疫療法によく反応することが、強調されている。また治療により、臨床症状が改善するとともに抗VGKC抗体価も平行して減少していくと報告されている。

今回、本邦においても抗VGKC抗体陽性LE症例が存在することが明らかになった。

LEにおける抗VGKC抗体の役割は、未だ明らかにはなっていないが、今回の電気生理学的検討では、LE症例の抗VGKC抗体が、NB-1細胞のカリウムチャンネルの機能を抑制しなかった。その理由として①NB-1はKv1.1と1.2しか持っておらず、LE患者のIgGが

<sup>1)</sup> 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

それ以外のチャンネルに作用する、②患者IgGはKチャンネルに結合するが、その機能には影響を及ぼさず、その他の機序で細胞機能障害をきたす、③脳炎に伴うparaphenomenon(二次的現象)であるなどの可能性が示唆された。

#### 結 論

本邦においても、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎20例中9例で抗VGKC抗体が陽性であった。

抗VGKC抗体の有無でLEの臨床像に差異は認められなかった。

LEにおける抗VGKC抗体はNMTの場合と異なり電位依存性K<sup>+</sup>電流を電気生理学的には抑制しなかった。

#### 文 献

- [1] Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al: Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve* 2002; Suppl 11: S55-58
- [2] Arimura K, Ng A, Watanabe O. Immune-mediated potassium channelopathies. In: Editor: Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, Uozumi T, Akamatsu N, Eisen A. *Functional Neuroscience. Evoked Potentials and Related Techniques*: Elsevier 2006 P269-275
- [3] Liguori R, Vincent A, Clover L, et al: Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417-2426
- [4] Buckley C, Oger J, Clover, et al: potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 51: 73-78
- [5] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録情報

特許取得・なし      実用新案登録・なし



# Figure 1. IgG anti-VGKC antibodies

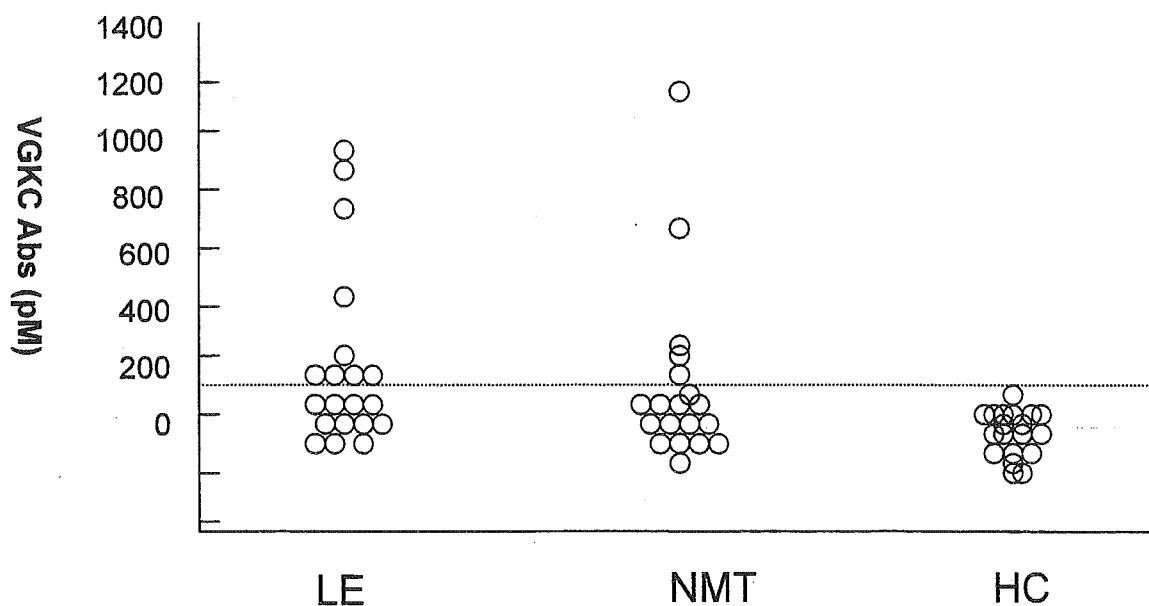


Table. Case profiles

No	Age	gender	coma	memory loss	disorientation	epilepsy	sNa ↓	CSF-cell	CSF-protein	MRI	EEG	complications	VGKC-Ab (pM)
1	58	M	-	+	+	focal	+	15	61	bilateral	focal activities		908
2	61	F	-	+	+	-	-	1	60	bilateral	normal	thymoma	895
3	50	F	+	+	+	generalized	+	18	43	n	focal activities	AChRab+	729
4	34	F	+	+	+	generalized	-	7	68	n	diffuse slow	ML	418
5	37	F	+	-	+	generalized	-	64	13	n	diffuse slow		205
6	53	F	+	+	+	generalized	+	18	27	unilateral	PLEDs		152
7	77	M	+	+	+	generalized	u	42	40	unilateral	focal activities	SCC	141
8	32	F	+	u	u	generalized	-	111	27	bilateral	diffuse slow		137
9	23	F	-	+	+	generalized	-	12	n	bilateral	diffuse slow		123
10	53	M	-	-	-	generalized	-	1	37	bilateral	focal activities	IgG GluR ε 2	88
11	20	F	+	+	+	generalized	-	4	n	n	diffuse slow	ovarian cancer	88
12	26	F	+	+	u	generalized	-	43	65	u	diffuse slow		80
13	34	F	+	u	u	generalized	u	u	u	bilateral	u	thymoma	68
14	36	F	+	+	+	generalized	+	30	28	unilateral	focal activities		58
15	46	M	+	u	u	generalized	-	297	39	bilateral	diffuse slow		57
16	62	F	-	+	+	-	-	7	40	bilateral	normal		56
17	50	F	-	+	+	u	u	109	15	bilateral	u		41
18	45	F	+	u	u	generalized	u	123	39	u	diffuse slow	pancreatic cancer	-45
19	58	F	+	+	+	generalized	-	12	33	bilateral	focal activities	Hashimoto	-81
20	56	F	-	+	+	-	-	90	199	bilateral	diffuse slow		-85

+ : positive, - : negative, u: unknown or not described, sNa ↓ : decreased sodium ion concentration, cell count: /μL, protein: mg/dL.

図3. IgG anti-VGKC antibodiesの推移

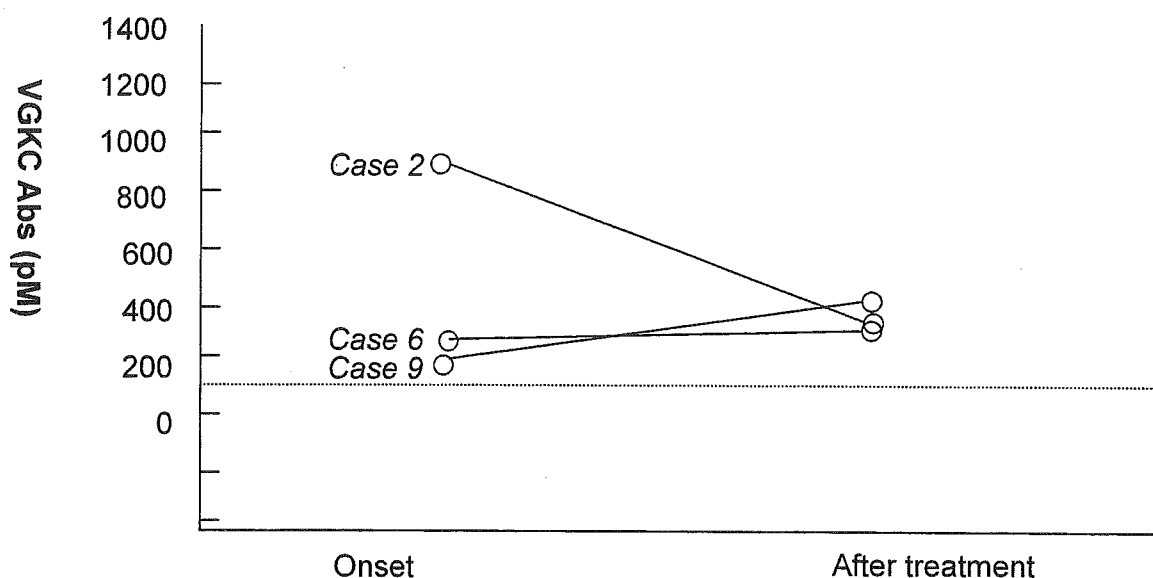
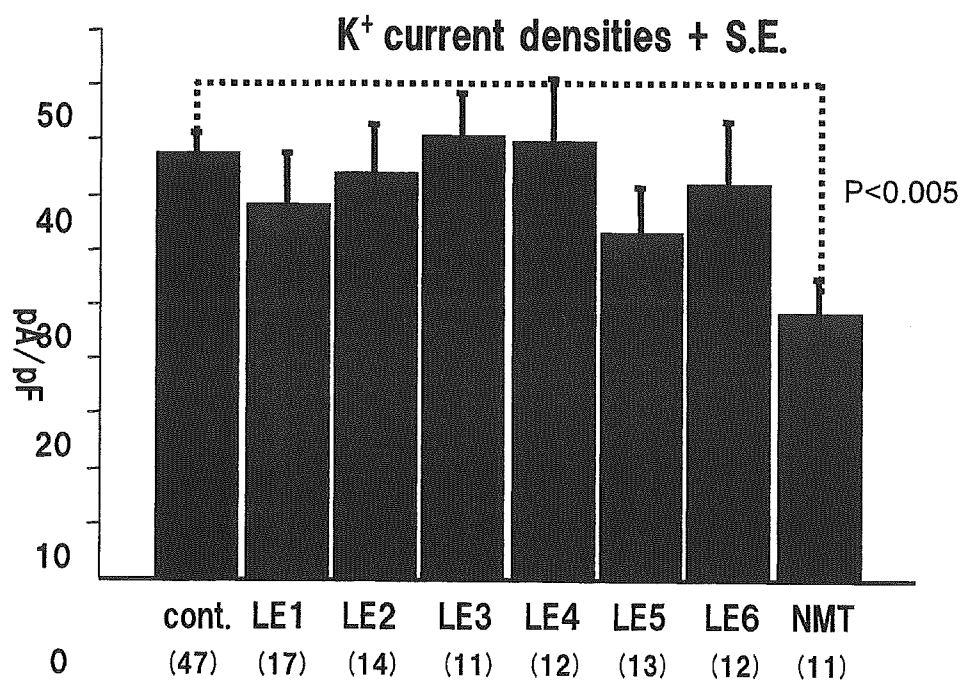


図3.  $K^+$ 電流に対する辺縁系脳炎患者IgGの影響



## 神経 Sweet 病について (続報)

分担研究者 久永欣哉<sup>1)</sup>

共同研究者 岩崎祐三<sup>1)</sup>、糸山泰人<sup>2)</sup>

### 研究要旨

Sweet 病は全身性無菌性炎症疾患である好中球病 (neutrophilic disease) の 1 疾患で、脳炎・髄膜炎を呈することがあり、我々はこれを神経 Sweet 病 (neuro-Sweet disease ; NSD) として提唱し、昨年度は診断基準を作成して、今年度に論文発表をおこなった。さらに、共同研究施設から当診断基準に該当する症例の MRI を御提供頂き、画像上の特徴を検討した。その結果、T2 または FLAIR 高信号域は脳の様々な部位に認められ、造影剤で増強効果がみられた症例は稀で、且つやや非典型的な要素があるなどが明らかとなった。診断基準では神経 Behçet 病との鑑別には配慮したが、皮疹が明らかでない症例については画像検査所見や頻度の多い HLA-B54、Cw1 のみで多発性硬化症や非ヘルペス性辺縁系脳炎と鑑別するのは困難であり、特異的な診断マーカーの発見が今後の最重要課題と考えられた。

### 研究目的・方法

Sweet 病は全身性無菌性炎症疾患である好中球病 (neutrophilic disease) の 1 疾患であり、特徴的な有痛性隆起性紅斑を呈した場合、その生検にて血管炎を伴わない真皮への好中球浸潤を認めることにより診断できる。全身症状の 1 つとして脳炎・髄膜炎などの神経合併症を併発することがあり、我々はこれを神経 Sweet 病 (neuro-Sweet disease、以下 NSD) として提唱し (文献 1)、症例の蓄積と解析を進めている。類似疾患である神経 Behçet 病と比較すると (1) 圧倒的に男性に多い神経 Behçet 病に比して性差に乏しい、(2) 好発年齢が 30~60 歳とやや晩発性である、(3) 神経 Behçet 病が基底核、脳幹に好発するのに対し、部位特異性に乏しく、脳の様々な部位に出現する、(4) 再発することも多いが、ステロイドが著効して後遺症が蓄積しにくい、(5) 神経 Behçet 病では HLA-B51 陽性が約 80% と高率であるのに対し (対照 : 17%)、神経 Sweet 病ではほぼ全例が Cw1 陽性であり

(対照 : 28%)、B54 の頻度も高い (対照 14% に対し 64%) などの特徴があげられる。昨年度は既報告例と全国調査での報告例計 42 例の検討を通して「神経 Sweet 病」の診断基準を作成し、今年度に論文発表をおこなった (文献 2、表 1)。42 例中、この基準に該当した症例は 38 例 (probable NSD 27 例、possible NSD 11 例) で、その後の症例の蓄積で、これまでのところ該当症例は 59 例である (probable NSD : 34 例、possible NSD : 25 例)。現在、症例の脳画像の集積や追加症例の解析を進めている。

### 倫理面への配慮

本研究は国立病院機構宮城病院の倫理規定を遵守して行った。患者個人の情報が決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

### 研究結果・考察

これまでのところ、論文に掲載されている症例も含めて 21 例 (probable NSD : 11 例、possible NSD : 10 例) の脳画像が得られてい

- 1) 国立病院機構宮城病院臨床研究部・神経内科
- 2) 東北大学大学院神経内科学

る。そのうち 16 例で脳実質の信号異常が認められる (表 2)。T2 または FLAIR 高信号域は脳の様々な部位に認められ、造影剤で増強効果がみられた症例は稀であった。基底核、視床、脳幹の病変は神経 Behçet 病と区別は困難であり、また一部の症例は非ヘルペス性辺縁系脳炎として報告されている症例の画像とも類似していた。大脳白質の信号異常は多発性硬化症との区別が困難である。診断基準では神経 Behçet 病との鑑別には配慮したが (文献 2)、皮疹が明らかでない症例については画像検査所見や HLA のみで多発性硬化症や非ヘルペス性辺縁系脳炎と鑑別するのは困難であり、特異的な診断マーカーの発見が今後の最重要課題と考えられた。

#### 謝辞

当研究に御協力を頂きました全国 100 余施設の諸先生に深謝申し上げます。なお頭部 MRI の御提供は以下の 11 施設の諸先生より頂きました。日産玉川病院 常深泰司先生、東海大学 永山正雄先生、順天堂浦安病院 田中茂樹先生、下 泰司先生、福井赤十字病院 阿部十也先生 (現：京都大学)、近藤誉之先

生 (現：長崎神経医療センター)、三重大学 小久保康昌先生、大阪赤十字病院 金田大太先生、馬場記念病院 渥美正彦先生 (現：上島医院)、島根大学 高橋一夫先生、徳島大学 和泉唯信先生、熊本大学 平野照之先生、豊見城中央病院 国吉和昌先生。

#### 文献

- (1) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-Sweet disease" Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 56: 1010-3, 1999
- (2) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, and Neuro-Sweet Disease Study Group. Neuro-Sweet disease: Clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurology 64: 1756-61, 2005

#### 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 1 神経 Sweet 病の診断基準 (文献 2 より引用)

#### (1) Neurologic features

Highly systemic glucocorticoid responsive or sometimes spontaneously remitting, but frequently recurrent encephalitis or meningitis, usually accompanied with fever over 38°C

#### (2) Dermatologic features

Painful or tender, dull-red erythematous plaques or nodules preferentially occurring on the face, neck, upper limbs, and upper part of the trunk

Predominantly neutrophilic infiltration of the dermis, spared epidermis, and absence of leukocytoclastic vasculitis.

#### (3) Other features

Absence of cutaneous vasculitis and thrombosis, which are seen in Behçet disease.

Absence of typical uveitis, which is seen in Behçet disease.

#### (4) HLA association

HLA-Cw1 or B54 positive.

HLA-B51 negative.

Probable NSD : all of (1), (2), and (3)

Possible NSD : any neurologic manifestations, either (2) or (4), and one item or more of (3).

Any other neurologic diseases that can explain the neurologic symptoms and signs, except neuro-Behçet disease, should be excluded before the diagnosis of NSD is made.

表2 神経 Sweet 病における脳 MRI 上の信号異常域 (当方で画像を確認した症例)

Probable NSD

症例	大脳皮質	大脳白質	基底核	視床	脳幹	小脳	HLA	特徴	G
男 27	○	○	○	○	○	○	B54、Cw1	散在	—
男 32	○		○	○	○	○	B54	NHLE + NB	
男 32		○	○	○	○		B54、Cw1	NB + MS	—
女 43	○						B54	散在	
女 47			○				B54、Cw1	NHLE	—
男 55		○			○	○	B35、B52	MS	—
男 58	○						B51、Cw3	NHLE	+
女 68	○						B54、Cw1	HSE	

Possible NSD

症例	大脳皮質	大脳白質	基底核	視床	脳幹	小脳	HLA	特徴	G
女 14	○	○	○		○	○	B54、Cw1	散在	
男 32		○		○			B54、Cw1	MS	+
男 34		○	○	○	○		B54、Cw1	NB	—
男 40					○		B54、Cw1	NB	—
女 48	○	○	○	○	○		B54	散在	
女 49					○	○	B51	NB	
女 55		○	○				B54、Cw1	NB + MS	—
女 64		○	○	○	○	○	B62、Cw1	NB + MS	—

NHLE : 非ヘルペス性辺縁系脳炎、NB : 神経 Behçet 病、MS : 多発性硬化症、HSE : ヘルペス脳炎  
(それぞれこれらの疾患と類似の MRI 画像所見を示したことを表す) G : gadolinium 増強効果

# 橋本脳症における自己抗体と臨床徴候の検討

分担研究者：米田 誠<sup>1)</sup>

共同研究者：藤井明弘<sup>1)</sup>，中川広人<sup>1)</sup>，伊藤晶子<sup>1)</sup>，横山広美<sup>1)</sup>，  
栗山 勝<sup>1)</sup>

## 研究要旨

橋本脳症は、橋本甲状腺炎にともなう自己免疫性脳症であり、抗甲状腺抗体の存在とステロイドに対する良好な反応性から診断される。しかし、多彩な神経徴候と抗甲状腺抗体の正常人口における高い陽性率から、診断は容易ではなく、疾患概念の混乱も一部に存在する。我々は、昨年度までの班会議で、橋本脳症患者血清中に、 $\alpha$ -enolaseのNH<sub>2</sub>末端に対する自己抗体（抗NAE抗体）が特異的に存在することを報告してきた。本年度は、さらに、多数の橋本脳症患者における抗NAE抗体と臨床徴候を解析した。その結果、抗NAE抗体は、全体の約2/3の患者で陽性であり、脳症を伴わない橋本甲状腺炎や膠原病を含む他の自己免疫疾患ではほとんど検出されず、抗NAE抗体の高い疾患特異性と診断における有用性が確認された。

## 研究目的

これまで私どもは、橋本甲状腺炎に伴う自己免疫性脳症である橋本脳症の免疫学的検討を行い、NH<sub>2</sub>末端側 $\alpha$ -enolase (NAE)に対する自己抗体が本症に特異的に存在することを明らかにしてきた。本年度は、多数の橋本脳症における抗NAE抗体の有無を検討するとともに、その臨床徴候の検討を行った。

## 研究方法

症例として、従来から提唱されていた橋本脳症の診断基準（精神・神経症状の存在、抗甲状腺抗体の存在、ステロイド

に対する反応性）を充たし、脳症をきたす他の原因が除外された25名の患者を対象とした。

NH<sub>2</sub>末端側の $\alpha$ -enolase (NAE) (1-157アミノ酸) cDNAを哺乳類発現ベクターpcDNA3.1に組み替え挿入し、リポフェクチン法によりヒト由来培養細胞HEK293に導入・発現した後、Niカラムを用いて組み替え蛋白を精製した。組み替えNAE蛋白を用いた免疫ブロットを行い、患者および他の自己免疫疾患における抗NAE抗体の有無を検討した。

臨床徴候として、年齢・性、橋本甲状腺炎の既往、甲状腺機能、抗甲状腺抗体の存在、再発の有無、ステロイド反応性、抗NAE抗体の有無、臨床徴候（意識障

---

1) 福井大学医学部第二内科

害, けいれん, 認知障害・精神症状, 不随意運動, 小脳失調), 脳波, 頭部 MRI, 髄液蛋白/IgG 上昇を比較検討した. 臨床徴候を急性脳症型 (Acute encephalopathy form; AE), 亜急性精神徴候型 (Subacute psychiatric form; SP), その他に分類した.

## 研究結果

年齢・性: 平均年齢 58 歳 [23-83 歳]), 男: 女 7:18.

橋本甲状腺炎の既往: 20% (3/25).

甲状腺機能: 正常 72% (18/25), 低下 16% (4/25), 一過性亢進 12% (3/25).

抗甲状腺抗体: 抗 Tg 抗体 + 抗 TPO 抗体 52% (13/25), 抗 Tg 抗体 28% (7/25) 抗 TPO 抗体 20% (5/25).

臨床型: AE 72% (18/25), SP 16% (4/25), その他 12% (3/25).

再発の有無: 有 16% (4/25).

ステロイド反応性: NAE(+) (著効 9, 中等度 5, 効果有 3), NAE(-) (著効 3, 中等度 4, 効果有 1).

抗 NAE 抗体: 有 68% (17/25).

意識障害: 全体 76% (19/25), NAE(+) 76% (13/17), NAE(-) 75% (6/8).

けいれん: 68% (17/25), NAE(+) 64% (11/17).

認知障害・精神症状: 72% (18/25), NAE(+) 70% (12/17), NAE(-) 75% (6/8).

不随意運動: 48% (12/25), NAE(+) 47% (8/17), NAE(-) 50% (4/8).

小脳失調: 16% (4/25), NAE(+) 11% (2/17), NAE(-) 25% (2/8).

脳波異常: 基礎波徐波化, 鋭波) 90% (20/22), NAE(+) 100% (15/15), NAE(-) 71% (5/7).

頭部 MRI 異常: 20% (5/25), NAE(+) 11% (2/17), NAE(-) 37% (3/8).

髄液蛋白/IgG 上昇: 54% (12/23), NAE(+) 53% (8/15), NAE(-) 50% (4/8).

## 考察

1. 抗 NAE 抗体は, 従来の診断基準を充たす橋本脳症症例で高率に存在し, 診断的価値が高いことが確認された.
2. 抗 NAE 抗体陽性の患者は, 抗 NAE 抗体陰性の患者に比べ, 脳波異常が比較的高率に認められた反面, 頭部 MRI の異常頻度が低く, ステロイドの反応性も良好であった.

## 結論

抗 NAE 抗体は, 橋本脳症患者血清中に, 高率かつ特異的に検出され, 診断に有用である. 橋本脳症患者の抗体の解析の機会と臨床徴候の情報提供を頂いた多施設の先生に深謝致します.

## 文献

なし

## 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

# 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

分担研究者 納 光弘<sup>1)</sup>

共同研究者 齊藤 峰輝<sup>1)</sup>、能勢 裕久<sup>1)</sup>、Amir H. Sabouri<sup>1)</sup>、宇宿 功市郎<sup>2)</sup>、  
出雲 周二<sup>3)</sup>、有村 公良<sup>1)</sup>

## 研究要旨

我々は鹿児島のコホートにおいて HAM を発症しやすい特定の HTLV-1 サブタイプと HAM 発症に関連する複数の宿主遺伝子が存在することを見だし、これをもとに HAM 発症リスク計算式を作成してその有用性を報告してきた。今回は、それぞれの HAM 発症関連因子がどのようなメカニズムで発症に関与するのかについて、分子生物学的・免疫学的検討を行った。その結果、HTLV-1 LTR および NFκB プロモーターに対する HTLV-1 Tax サブタイプの転写活性化能に有意な差が認められないこと、HAM 患者ではプロウイルス量が同じ HTLV-1 感染無症候性キャリアー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 陽性 T 細胞上に発現する共刺激分子群の発現が HTLV-1 感染者では低下しており、特に CD8+CD28-細胞は HAM 患者で HC より有意に低いことを明らかにした。

## 研究目的

我々はこれまでに、鹿児島の HAM 患者では HTLV-1 感染無症候性キャリアー(Healthy carriers: HC) に比べ、プロウイルス量が 10 倍以上に増加し最大の発症危険因子であること<sup>[1]</sup>、HAM を発症しやすい特定の HTLV-1 Tax サブタイプが存在すること<sup>[2]</sup>、HAM 発症に関連する複数の宿主遺伝子が存在すること<sup>[3-7]</sup>を見だし、これをもとに HAM 発症リスク計算式を作成してその有用性を報告してきた。一方、HLA-DRB1\*0101 が鹿児島とイラン北東部に共通する HAM 発症感受性因子であることを報告した<sup>[8]</sup>。このように、HAM 発症に関与する因子については次第に明らかになってきたものの、感受性がある個体が発症にいたる機序については未だ解明の途上である。今回は、それぞれの HAM 発症関連因子がどのようなメカニズムで病態に関与するのかについて、分子生物学的・免疫学的な検討を行った。

## 研究方法

鹿児島のコホートにおいて HAM を発症しやすい HTLV-1 Tax サブタイプ A (TaxA)、発症しにくい Tax サブタイプ B (TaxB)、イラン型 Tax サブタイプ (サブタイプ I: TaxI) の、HTLV-1 LTR および NFκB プロモーターに対する転写活性化能をルシフェラーゼアッセイにより比較した。また、鹿児島、イラン共通に HAM 発症促進効果が認められた HLA-DRB1\*0101 については、HLA-DRB1\*0101 拘束性 env gp21 特異的 CD4+T 細胞を直接 ex vivo で解析するために、DRB1\*0101/env tetramer を作成し、HAM、HC の末梢血単核球中における陽性細胞の頻度、フェノタイプを解析した。一方、その遺伝子多型が、HAM 発症と HC におけるプロウイルス量の双方に関連する<sup>[6]</sup> IL-10 によって影響をうける、T 細胞上に発現する共刺激分子群について、年齢補正を行った HAM 患者、HC、非感染健常人 (NC) 各 20 例の末梢血単核球中の CD28、CD80、CD86、CD152 陽性細胞の頻度、フェノタイプをフローサイトメ

<sup>1)</sup> 鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科 神経内科・老年病学

<sup>2)</sup> 鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科 医療システム情報学 (現:熊本大学病院 医療情報経営企画部)

<sup>3)</sup> 鹿児島大学 難治性ウイルス病態制御研究センター・分子病理病態研究分野



リーにより解析した。

## 研究結果

HTLV-1 LTR および NFκB プロモーターに対する HTLV-1Tax サブタイプ A (TaxA)、サブタイプ B (TaxB)、サブタイプ I (TaxI) の転写活性化能に有意な差は認められなかった (図1)。HAM 患者では、プロウイルス量が同じ HC と比較して、末梢血リンパ球中の DRB1\*0101/env tetramer 陽性 CD4+ T 細胞が高頻度に検出された (図2)。また、HTLV-1 感染者では CD8 陽性 T 細胞における共刺激分子の発現が低下しており、特に CD8+CD28-細胞の割合は HAM 患者において HC より有意に低かった ( $p=0.037$ ) (図3)。

## 考察

HTLV-1 LTR および NFκB プロモーターに対する Tax の転写活性化能に関して、イラン株 Tax (サブタイプ I) と鹿児島株 Tax (サブタイプ A, B) との間に差が認められなかったことから、Tax による標的遺伝子の活性化能の差が、両地域の HAM 患者のプロウイルス量および発症率に直接関連している可能性は低いと考えられた。興味深いことに、より上流の塩基配列の比較から、イラン株 Rex フレームの終止コドン部位 7811 の A が G に置換することにより、終止コドン (TGA) が Trp をコードする TGG となり、以降フレームがずれて C 末に 20 アミノ酸長い Rex をコードすることが明らかになった。Rex の機能の差が病態に関与する可能性を検討するため、現在イラン株 Rex と鹿児島株 Rex の機能の相違について解析中である。

末梢血リンパ球中の DRB1\*0101/env tetramer 陽性 CD4+ T 細胞が、HAM 患者において HC より高頻度に検出されたことから、HLA-DRB1\*0101 は HTLV-1 ウイルスを効率よく認識し、HTLV-1 特異的 CD4+T 細胞を誘導することで HAM の発症に促進的に作用するものと考えられる。EAE や NOD などの臓器特異的自己免疫疾患モデルにおいて、Th1 が発症や疾患の促進に重要で、逆に Th2 が抑制的役割を示すこと、active な炎症が見られる時期の HAM の脊髄組織所見で、これらの動物モデルと同様に CD4+ T 細胞とマクロファージを主体とした細胞浸潤が認められることなどから、今後 HTLV-1 感染が自己抗原に対する免疫応答を増強することで HAM 発症に関与する可能性についても追求していきたい。

HTLV-1感染者ではCD8陽性T細胞における共刺激分子の発現が低下しており、特にCD8+CD28-細胞の割合がHAM患者でHCより有意に低かったことから、共刺激分子の発現が減弱すること、そのような細胞の populationが増加することが、CD8+T細胞のシグナル

伝達やCTL活性に影響を与え、HAM発症に関与する可能性が示唆された。

## 結論

HTLV-1感染に対する遺伝的に規定された宿主の応答効率の差が、HAM発症に密接に関連していることが確認されたのみならず、ウイルス因子もその効果に影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 文献

- [1] Nagai M, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol.* 1998 4(6):586-93.
- [2] Furukawa Y, et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2000 182(5):1343-9.
- [3] Vine AM, et al. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) provirus load and the risk of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2002 186(7):932-9.
- [4] Jeffery KJ, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-1) proviral load and the risk of HTLV-1-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 96(7):3848-53.
- [5] Jeffery KJ, et al. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol.* 2000 165(12):7278-84.
- [6] Sabouri AH, et al. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2004 190(7):1279-85.
- [7] Kodama D, et al. Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-1 Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neuroimmunol.* 2004 156(1-2):188-94.
- [8] Sabouri AH, et al. Differences in viral and host genetics risk factors for development of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) between Iranian and Japanese HTLV-1 infected individuals. *J Gen. Virol.* 2005 86: 773-781.

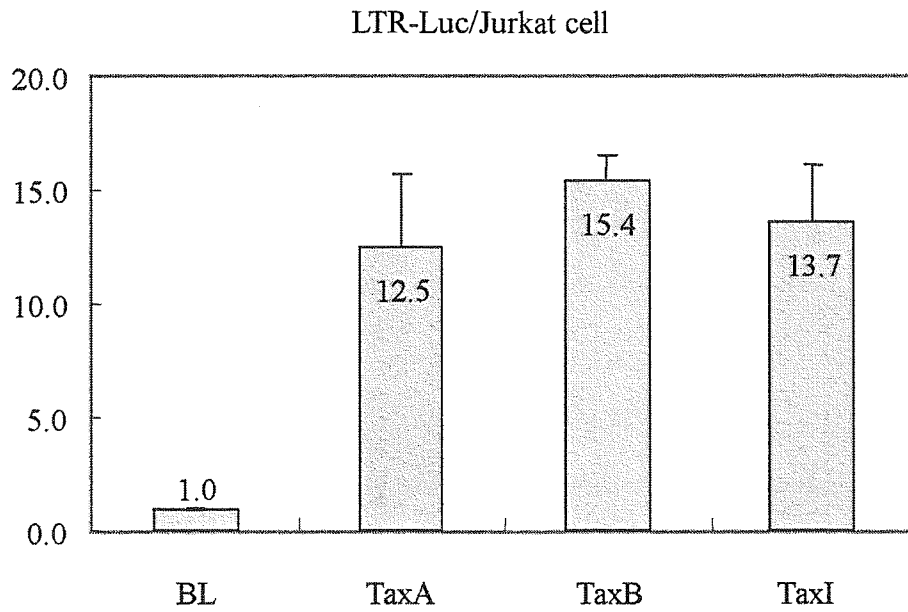
## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録情報

特許取得・なし 実用新案登録・なし

図 1: HTLV-1 LTR および NFκB プロモーターに対する HTLV-1Tax サブタイプ A, B, I の転写活性化能の比較



BL: コントロール (blank) ベクター: Tax を発現しない

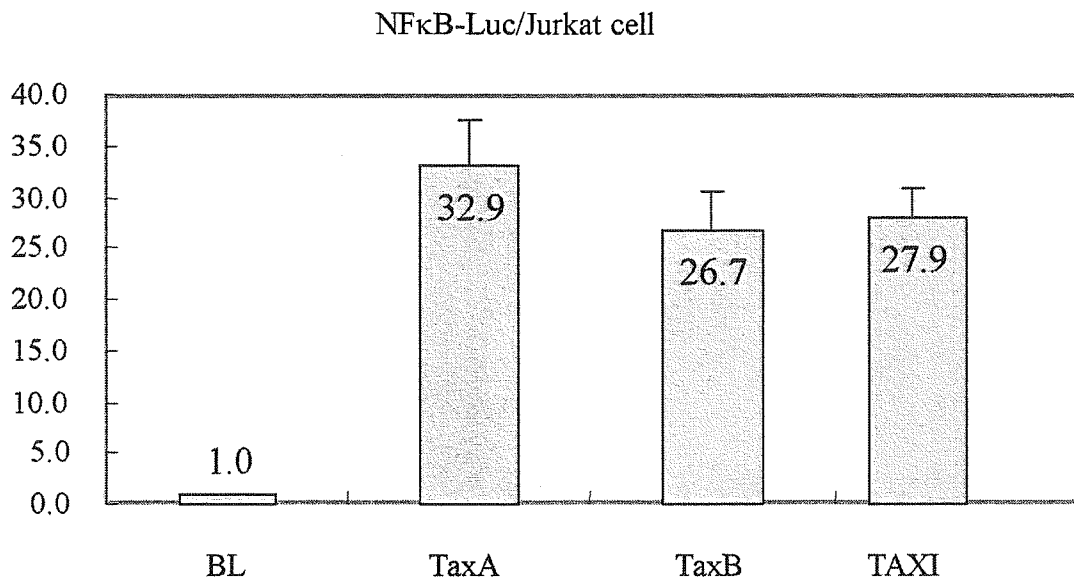


図 2: HTLV-1 感染者末梢血リンパ球中の DRB1\*0101/env tetramer 陽性 CD4+ T 細胞 (HTLV-1 proviral load: mean±SD)

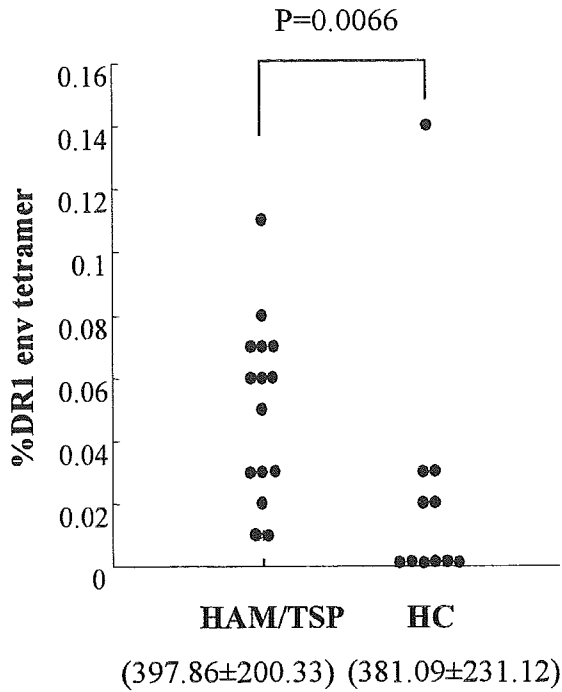
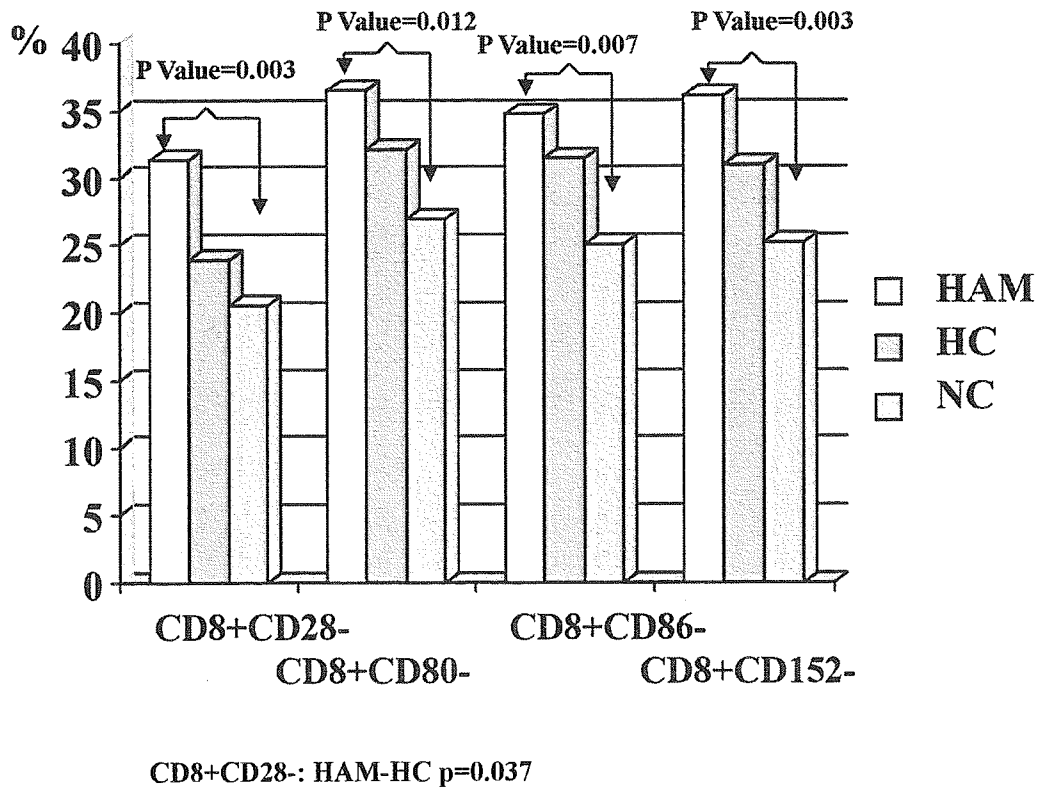


図 3: HTLV-1 感染者の CD8 陽性 T 細胞における共刺激分子群の発現低下



# HAM 患者末梢血中 HTLV-I 感染リンパ球の解析

分担研究者 出雲周二<sup>1)</sup>

共同研究者 久保田龍二<sup>1)</sup>、林大輔<sup>2)</sup>、有村公良<sup>2)</sup>、納 光弘<sup>2)</sup>

## 研究要旨

HAM では HTLV-I ウイルス量が高いことが強力な発症・増悪因子であるが、生体内での HTLV-I 感染 T 細胞の性状についてはよくわかっていない。今回我々は、HAM 患者末梢血リンパ球を短時間培養することにより感染ウイルス蛋白の発現後感染細胞を同定する手法を用いて、感染細胞の詳細な表面抗原解析と制御性 T 細胞との関連を検討した。表面抗原の解析では感染細胞のほとんどが CD4+CD45RA-CCR7-CCR4+であり、CCR4 が新たな表面マーカーとなる可能性がある。感染細胞の 97%がエフェクター・メモリー細胞であり、分化度が高い副刺激分子を発現し、末梢組織に移行しやすいケモカイン CCR4 を発現していた。また HTLV-I は CD4+CD25+FOXP3+制御性 T 細胞にも高頻度で感染しており、HAM の免疫不全に関与している可能性が示された。

## 研究目的

HAM では HTLV-I ウイルス量が高く、またウイルス量が高いことが HAM 発症の最大のリスクであり、HTLV-I 感染細胞の解析は HAM の病態解明に重要と考えられる。HTLV-I は生体内では主に CD4+CD25+CD45RO+細胞に感染していることが報告されているが、末梢血中の感染リンパ球を同定することはウイルス蛋白の発現が低く困難であったため詳しい解析がなされていない。近年数時間培養後感染細胞を同定し、詳細な解析を行うことが可能となった。今回我々は HAM 患者末梢血単核球 (PBMC) 中の HTLV-I 感染細胞を抗 HTLV-I Tax 抗体を用いて同定し、表面抗原、分化状態、ケモカインおよび制御性 T 細胞のマーカーである FOXP3 の発現を検討した。

## 研究方法

HAM 患者 10 例の PBMC を短時間培養後、細胞を回収した。表面抗原に対する各種抗体 (CD3、

CD4、CD8、CD25、CD27、CD28、CD45RA、CCR4 および CCR7) を組み合わせ染色した。固定後細胞内抗原に対する各種抗体 (抗 HTLV-I Tax 抗体および抗 FOXP3 抗体) で染色し、フローサイトメトリーで解析した。また HTLV-I ウイルス量測定は定量的 PCR で行った。

## 研究結果

- 1) Tax 蛋白発現の時間経過での検討では、8-10 時間で Tax 陽性細胞はピークとなった。この時点での培養細胞中のウイルス量の増減は認めなかった。以後の実験は培養 10 時間で行った。
- 2) PBMC 中の Tax 陽性細胞比率は 3.06%で、84%が CD4 陽性細胞であり、0.32%が CD8 陽性細胞に感染していた。CD4 および CD8 陽性細胞中の Tax 陽性細胞の割合はそれぞれ 5.19%、1.30%であり CD4 陽性細胞に優位に感染していた。
- 3) Tax 陽性 CD4 細胞の 98%は CD45RA-CCR7-のエフェクター・メモリー細胞であった。Tax 陰性 CD4 細胞中ならびに Tax 陽性 CD4 細胞中の CD28 陽性細胞はほぼ同じ 84%であったが、

1) 鹿児島大学難治ウイルス研

2) 鹿児島大学神経内科・老年病学