

- neurodegeneration in multiple sclerosis and spinal cord injury. *FASEB J* 2005; 19: 298–300
- 21 Mi S, Miller RH, Lee X, Scott ML, Shulag-Morskaya S, Shao Z, Chang J, Thill C, Levesque M, Zhang M, Hession C, Sah D, Trapp B, He Z, Jung V, McCoy JM, Pepinsky RB.

LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nat Neurosci* 2005; 8: 745–51

Received 25 June 2006

Accepted after revision 3 September 2006

多発性硬化症における インターフェロンベータ応答遺伝子

佐藤 準一¹・山村 隆²

国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 室長¹ 部長²

近年の大規模臨床試験の結果に基づきインターフェロンベータ (IFN β) の多発性硬化症 (MS) 再発抑制における有効性が立証された。IFN β は IFN γ によるクラス II 主要適合性抗原発現誘導に拮抗して抗原提示能を抑制し、抗原提示細胞による IL-12 産生を抑制して I 型ヘルパー T (Th1) 細胞偏倚 (Th1 shift) を是正し、活性化自己反応性 T 細胞の血液脳関門通過を阻止して、強力な抗炎症作用を呈する。しかし、現在まで MS における IFN β 治療効果に直接関連する遺伝子の発現制御機構は十分解明されていない。また、IFN β 治療の普及にともない、MS における IFN β 高応答群 (responder) と低応答群 (nonresponder) の存在が報告された。われわれは遺伝子アレイを用いて MS における IFN 応答遺伝子群 (IFN-responsive genes; IRG) の包括的解析を試みた。再発寛解型 MS 患者 13 名で解析した 1263 遺伝子のうち 21 遺伝子が IFN β 治療開始前後に有意に変動した。IRG には IFN β 産生制御転写因子 IRF-7、抗原提示関連タンパク質 IFI30、TAP1、抗炎症性分泌タンパク質 TNFAIP6 が含まれていた。IRG が MS における IFN β responder, nonresponder を識別するマーカーとなれば、個別化治療の確立へ道を開くと思われる。

key words

インターフェロンベータ, インターフェロンベータ臨床試験, インターフェロンベータレスポnder, インターフェロンガンマ, インターフェロン制御転写因子 7, インターフェロン応答遺伝子, 遺伝子アレイ, 遺伝子発現プロフィール, 多発性硬化症, Th1 T細胞

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は若年成人に好発する原因不明の脱髄疾患である。MS は視神経・大脳・脊髄など中枢神経系白質に炎症性脱髄巣が多発し、様々な神経症状が再発と寛解を繰り返して進行する難病である。1990 年代以降大規模臨床試験により、MS の再発抑制に対するインターフェロンベータ (IFN β) の有効性が認知され、現在では MS 急性増悪期には副腎皮質ステロイド短期間大量静脈内投与 (IVMP) を行い、回復期には IFN β の継続的皮下・筋肉内投与、または本邦未承

返して進行する難病である。1990 年代以降大規模臨床試験により、MS の再発抑制に対するインターフェロンベータ (IFN β) の有効性が認知され、現在では MS 急性増悪期には副腎皮質ステロイド短期間大量静脈内投与 (IVMP) を行い、回復期には IFN β の継続的皮下・筋肉内投与、または本邦未承

Jun-ichi Satoh¹・Takashi Yamamura²

Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, Section Chief¹, Head²

Interferon-beta-responsive genes in multiple sclerosis

E-mail:satoj@ncnp.go.jp

認であるアミノ酸ランダムポリマー copolymer 1 (glatiramer acetate : GA) の継続的皮下投与が最も一般的治療法となった。しかし、現在まで IFN β 治療効果に直接関連する遺伝子群の発現制御は十分解明されていない。また、MS に対する IFN β 治療が普及するにつれ、治療効果の乏しい IFN β non-responder の存在が明らかになったが、responder と nonresponder の分子遺伝学的差異も解明されていない。nonresponder の存在は MS に対する個別化治療¹⁾ 確立の必要性を示唆する。本稿では MS における IFN β 治療の経緯に言及しながら、われわれの IFN 応答遺伝子群 (IFN-responsive genes : IRG) に関する研究結果を解説する。

I. MSの免疫病態

MS 病巣では急性期に CD4⁺ T 細胞・マクロファージを主体とするリンパ球浸潤と髄鞘形成細胞であ

るオリゴデンドロサイトの細胞死および脱髄を認め、多彩な病理学的所見を呈する²⁾。回復期には髄鞘再生もみられるが、炎症が遷延化すると軸索変性をきたして不可逆的な後遺症を残す³⁾。MS の動物モデルとされている実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は、髄鞘構成タンパク質 (myelin basic protein : MBP, proteolipid protein : PLP, myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) を抗原として認識し、活性化した I 型ヘルパー T (Th1) 細胞により惹起される。現在まで MS 特異的自己抗原は同定されていないが、MS では脳炎惹起性自己抗原に分子相同性を示すウイルスなどの外来抗原を認識し活性化自己反応性 CD4⁺ Th1 細胞が、血液脳関門⁴⁾ (BBB) を通過して中枢神経系組織内に浸潤すると考えられている (図 1)。自己反応性 Th1 細胞は中枢神経系組織内でマクロファージやミクログリアにより再度抗原提示⁵⁾ を受けて再活性化され、IFN γ

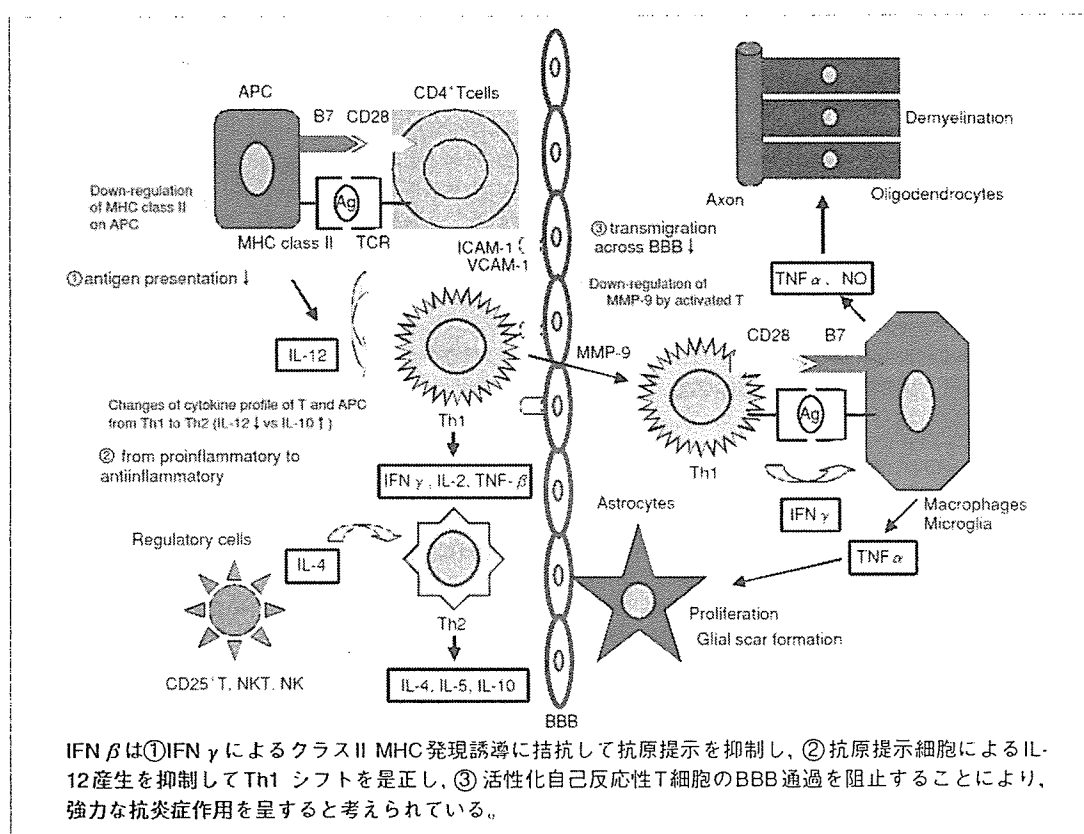


図1. 多発性硬化症の発症機序とIFN β 治療効果発現部位

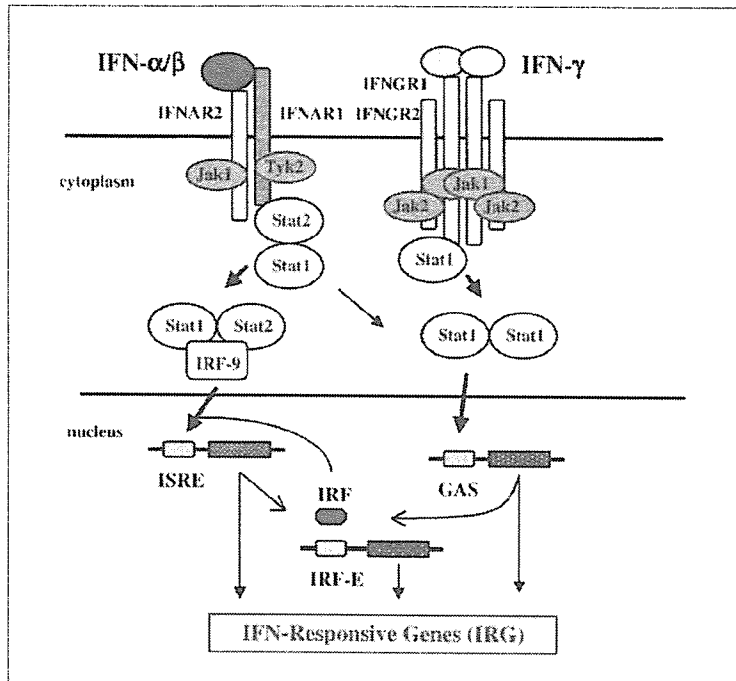


図2. IFNシグナル伝達系

IL-2, TNF β などのTh1サイトカインを産生する。その結果、IFN β によりマクロファージ/ミクログリアが活性化され、TNF α 、一酸化窒素(NO)、oxgen radicals, プロテアーゼなどの炎症増強因子を大量に産生する。これらの可溶性因子と抗MOG抗体や補体の作用によりオリゴデンドロサイトのアポトーシスやネクローシスを生じて脱髄が惹起される³⁾。一方、II型ヘルパーT (Th2) 細胞はIL-4, IL-5, IL-10, IL-13などのTh2サイトカインを産生してTh1細胞の機能を抑制する方向に働くが、MS急性増悪期にはTh1/Th2バランスがTh1優勢に偏倚(Th1 shift)していると考えられている。自己反応性T細胞を抑制的に制御する調節性細胞にはTh2細胞のほかに、CD4⁺CD25⁺ T細胞、III型ヘルパーT (Th3) 細胞、I型レギュラトリーT (Tr1) 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、NKT細胞があり、CD4⁺CD25⁺, Th3, Tr1はIL-10やTGF β を、NKはIL-5を、NKTはIL-4を産生してTh1細胞の機能を抑制する。

MSは診断上は、神経学的所見やMRI検査から判断される炎症性脱髄巣の時間的・空間的多発性が

最重要視される⁴⁾。臨床経過から再発後に回復する再発寛解型(relapsing-remitting MS ; RRMS)、十分な回復がなく進行する二次進行型 (secondary progressive MS ; SPMS)、発症時より再発寛解の波が不明瞭なまま進行する一次進行型 (primary progressive MS ; PPMS) に分類される。SPMS, PPMSでは病態に軸索傷害機序が関与している⁵⁾。また、病巣分布の特徴から中枢神経系全般に分布する脳型 (conventional form ; CMS) と視神経・脊髄に限局する視神経脊髄型 (optico-spinal MS ; OSMS) に分類される。MS有病率は欧米人では50~200人/10万人、日本人では5~10人/10万人である。本邦では欧米に比較してOSMSの頻度が高い。

II. IFNシグナル伝達系の概要

IFNは様々な細胞で産生分泌される抗ウイルス活性、細胞増殖抑制活性、免疫調節作用を呈する一群のサイトカインである。主要なIFNには白血球・リンパ球により産生されるIFN α (leukocyte IFN)、線維芽細胞・上皮細胞により産生されるIFN β (fibroblast IFN)、CD4⁺ Th1 T細胞・CD8⁺ サイトトキシック/サプレッサーT細胞・NK細胞により産生されるIFN γ (immune IFN) の3種類がある。IFN α とIFN β はウイルス感染により誘導されI型IFNに分類され、IFN γ は抗原やマイトジェン刺激により誘導されII型IFNに分類される。IFN α とIFN β はIFNAR1/IFNAR2ヘテロ二量体から構成される受容体を共有している(図2)。しかし、IFN β はIFNAR2/IFNAR2ホモ二量体とも結合するためIFN β 応答性IFN α 不応性の細胞が存在する。IFN γ 受容体はIFNGR1/IFNGR2ヘテロ二量体から構成され、IFN γ はホモ二量体を形成して受容体に結合する(図2)。IFNが結合すると受容体に結合しているJanusキナーゼ(IFN α / β 受容体ではJak1と

Tyk2, IFN γ 受容体では Jak1 と Jak2) が活性化されて受容体がチロシンリン酸化される。引き続き、リン酸化部位に signal transducer and activator of transcription (Stat) が SH2 ドメインを介して結合しチロシンリン酸化される。リン酸化された Stat は Stat1/Stat2/IFN regulatory factor-9 (IRF-9, p48) 三量体 (IFN-stimulated gene factor-3 : ISGF3 と呼ばれる) , Stat1/Stat1/IRF-9 三量体 または Stat1/Stat1 二量体 (IFN γ -activated factor : GAF と呼ばれる) を形成して細胞質から核内に移行する。これらの複合体は転写因子として働く。IFN α/β シグナル伝達系では IRF-7 遺伝子などのプロモーター領域に存在する IFN-stimulated response element (ISRE : 5'A/GNGAAANNGAAACT3') に結合して転写を活性化し、IFN γ シグナル伝達系では IRF-1 遺伝子などのプロモーター領域に存在する IFN γ -activated site (GAS : 5'TTNCNNNA3') に結合して転写を促進する^{5,6)}。結果として発現誘導された IRF ファミリー転写因子はプロモーター領域に ISRE または IRF-element (IRF-E : 5G[A]AAAG/CT/CGAAAG/CT/C3') を保有する IFN 応答遺伝子群 (IFN-responsive genes ; IRG) の転写を活性化する (図 2)。

現在まで 9 種類の IRF ファミリー転写因子が同定されており、すべて N 末端にトリプトファンリピートを含む DNA 結合ドメインを保有する。IRF-1 は IRF-E, ISRE に結合して転写活性化因子として働き、一方、IRF-2 は IRF-1 による転写活性化を抑制する。IRF-1 により転写活性化される遺伝子群には IFN α , IFN β , inducible NO synthase (iNOS), IL-12p40, IL-15, cyclooxygenase-2 (COX-2), caspase 1, caspase 7, class II transactivator (CIITA), ATP-binding cassette transporter TAP1, IFN γ -inducible proteasome components LMP2, PA28 α , PA28 β が知られており、その多くが IFN γ により発現誘導され Th1 免疫応答維持に重要な遺伝子群である⁷⁾。一方、IRF-7 は IFN α/β 産生系のポジティブフィードバック増幅因子として働く^{5,6)}。ウイルス感染により IRF-3 がセリンリン酸化されて核内に移行し、IFN β 遺伝子プロモーター領域の ISRE に結合して IFN β 遺伝子の転写を活性化する。産生

された IFN β が自己 IFN α/β 受容体に結合すると ISGF3 の形成が誘導される。ISGF3 は IRF-7 遺伝子プロモーター領域の ISRE に結合して IRF-7 遺伝子の転写を活性化する。発現誘導された IRF-7 はセリンリン酸化されて核内に移行し、IFN β 遺伝子プロモーター領域の ISRE に結合して IFN β 産生を増幅する。ISGF3 はウイルス mRNA 翻訳阻止に重要なプロテインキナーゼ PKR, ウイルス RNA 分解促進に働く 2'-5'-oligoadenylate synthetase (2',5' OAS), ウイルス感染細胞におけるアポトーシス誘導を制御する p53 の転写も活性化する⁸⁾。つまり IFN α/β シグナル伝達系は IRF-3, IRF-7 を介してウイルス感染防御に重要な遺伝子群の発現を制御する。

III. MS における IFN β 治療の経緯

MS ではウイルス感染を契機に再発が惹起されるとの観察に基づき、1981 年に Jacobs らは天然型 IFN β を MS 患者髄液腔内に投与して治療効果を見出した⁹⁾。一方、1987 年に Panitch らは組換え型 IFN γ を MS 患者に静脈内投与した結果、再発の惹起を観察した¹⁰⁾。その後、MS において IFN β は善玉 (disease-suppressing cytokine), IFN γ は悪玉 (disease-enhancing cytokine) として見なされるようになった。1980~90 年代に欧米を中心に RRMS, SPMS を対象に実施された 2~5 年間に及ぶ大規模臨床試験により、IFN β が再発頻度を低下 (約 30% 減少) させ、Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) に基づいて評価された神経学的後遺症の進行を抑制し、MRI 上の活動性病巣出現率を低下させることが立証され、IFN β が MS で初めて明瞭なエビデンスに基づき有効性が認められた治療薬として承認された^{9,28)}。また、MS 前段階と考えられる第 1 回目の症状発現 (clinically isolated syndrome : CIS) 後に IFN β 治療を開始すると clinically definite MS への移行を抑制できる^{25,29)}。ただし、MS における IFN β の長期的効果は確立されていない²⁹⁾。また、MS に対する IFN β 治療が普及するにつれ、治療効果の乏しい IFN β nonresponder の存在が明らかになった³⁰⁻³²⁾。nonresponder の定義は確立されていないが、IFN β 治療開始前後 2 年間を比較して、EDSS スコア・再発回数・IVMP 治療回数

の顕著な増加を認めた場合を nonresponder と呼んでいる。現在、MS では組換え型ヒト β 1b (Betaferon, Betaseron) および IFN β 1a (Avonex, Rebif) が使用されている。IFN β 1b は大腸菌で産生され、天然型 IFN β の 17 位システインがセリンに置換され糖鎖修飾はなく皮下注射で使用される。一方、IFN β 1a は Chinese hamster ovary 細胞で産生され糖鎖修飾を有し筋肉内注射で使用される。IFN β 1a より IFN β 1b のほうが中和抗体 (neutralizing antibody ; NAb) ができやすく、NAb が出現すると治療効果が減弱すると考えられているが自然経過で消失することがある^{33,34)}。副作用としては感冒様症状、白血球減少、肝機能障害、注射部位皮膚潰瘍形成、抑うつ症状、自己免疫疾患増悪などが報告されている。現在、複数の臨床試験により至適投与量・投与方法・投与期間が検討されている。

IV. MS における IFN β 治療効果の発現機序

1. 免疫調節作用

IFN β は MS 発症機序に関与する各ステップで炎症を鎮静化する方向に作用すると考えられている (図 1)。第一に IFN β はマクロファージ/ミクログリアや樹状細胞 (dendritic cells ; DC) など抗原提示細胞 (antigen-presenting cells ; APC) による抗原提示を抑制する。CD4⁺ T 細胞は APC 細胞膜表面上のクラス II 主要組織適合性抗原 (major histocompatibility complex antigen ; MHC) に結合したペプチド抗原を認識する。IFN γ は APC 上のクラス II MHC 分子の発現レベルを、IRF-1 発現誘導に引き続く CIITA 発現誘導を介して顕著に増強する。一方、IFN β は CIITA 抑制因子の発現を誘導して IFN γ によるクラス II MHC 発現誘導に対して拮抗的に作用する³⁵⁾。われわれはヒト胎児脳より樹立したアストロサイト純培養を用いて、IFN β が IFN γ によるクラス II MHC 発現誘導を選択的に抑制すること、また IFN β が IFN γ によるアストロサイトの増殖促進作用に対して拮抗することを報告した^{36,37)}。このような IFN α/β と IFN γ の拮抗的相互作用は他の実験系でも観察されている³⁸⁾。

第二に IFN β は APC による IL-12 産生を抑制して

Th1 shift を是正する^{39,40)}。IL-12 は Th1 T 細胞の分化誘導に必須のサイトカインである。MS 急性期病巣では IL-12 p40 mRNA 発現が上昇している⁴¹⁾。IFN β 治療中の MS 患者末梢血リンパ球では、IFN β 投与開始早期を除けば Th1 サイトカイン (IFN γ , TNF α) の産生低下、Th2 サイトカイン (IL-10, IL-4) の産生上昇を認める (Th2 shift)⁴²⁻⁴⁵⁾。ただし IFN β が単に Th1 shift を是正して Th2 shift を誘導するとの考え方には異論がある⁴⁶⁻⁴⁸⁾。例えば IFN β は DC の分化成熟を促進して CD4⁺ T 細胞による IFN γ と IL-10 の産生を誘導する^{49,50)}。

第三に IFN β は活性化自己反応性 T 細胞の BBB 通過を抑制する⁵¹⁾。IFN β 投与中の MS 患者では MRI 上ガドリニウム (Gd) で造影される活動性病巣の数が著減する⁵²⁾。IFN β は T 細胞の血管内皮細胞への接着因子 very late antigen-4 (VLA-4) の発現レベルを低下させ、血管内皮細胞表面上の vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) を分離遊出させて、T 細胞の血管内皮細胞への接着を抑制する^{53,54)}。IFN β は活性化 T 細胞による BBB 基底膜細胞外基質分解酵素 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の産生を抑制する⁵⁵⁾。また、IFN β は T 細胞や単球によるケモカインの産生を抑制し、活性化 T 細胞の遊走能を低下させる^{56,57)}。

第四に全身投与した IFN β は脳では脊髄に比較して BBB を通過しにくいと考えられているが、MS 活動性病巣では破綻した BBB を通過して、グリア細胞 (アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア) や神経細胞に直接的に作用する。IFN β は培養アストロサイトでは IFN γ 誘導性 iNOS の産生を抑制し、神経栄養因子 nerve growth factor (NGF) や pleiotrophin の発現レベルを上昇させる⁵⁸⁻⁶⁰⁾。IFN β は培養ミクログリアでは IL-1 産生を低下させ、IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) の発現レベルを上昇させる⁶¹⁾。

2. IRG を介する細胞生物学的作用

近年ヒトゲノムプロジェクトの完結によりヒト全遺伝子の塩基配列が解明された。その結果、遺伝子アレイを用いて個々の細胞における数万遺伝子の発現情報を包括的・網羅的・系統的に解析可能になった。遺伝子アレイはスライドグラスなど

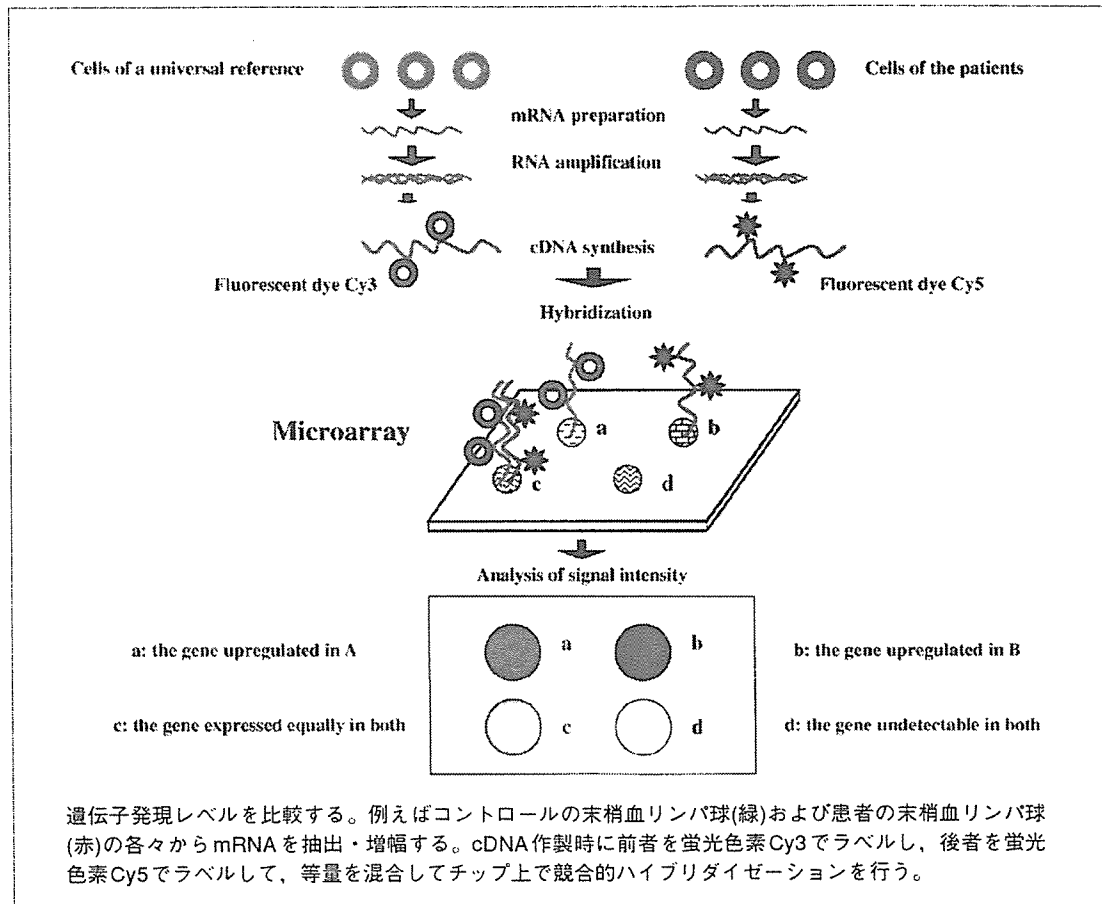


図 3. 遺伝子アレイの原理

の基盤上に数千から数万の cDNA またはオリゴヌクレオチドをスポットしたチップで、DNA マイクロアレイまたは gene chip と呼ばれる。遺伝子発現レベルの異なる 2 種類以上の細胞・組織、例えば IFN β 投与前後の細胞などから mRNA を抽出し、別々の蛍光色素でラベルした cDNA を作製してチップ上で競合的にハイブリダイゼーションを行う。スキャナーで蛍光シグナルを検出し得られたデータを正規化して、遺伝子発現プロフィールを比較解析する (図 3)。

この方法を用いて MS や EAE の病態に関する新発見が蓄積されつつある⁶²⁾。Whitney らは MS 急性期炎症性病巣と正常白質を比較し、前者における IRF-2, 5-lipoxygenase 発現レベルの上昇を報告した^{63,64)}。Ibrahim らは MOG 感作マウス EAE 脊髄にお

ける遺伝子発現プロフィールを正常脊髄と比較し、EAE 発症に伴い発現変動した 51 遺伝子は EAE 疾患感受性遺伝子座にリンクした遺伝子群であると報告した⁶⁵⁾。Chabas らは MS brain cDNA ライブラリーの検索で osteopontin (OPN) 発現レベルの上昇を認め、ラット EAE 脊髄におけるマイクロアレイ解析で OPN の発現上昇を確認した⁶⁶⁾。OPN は主として T 細胞が産生する 60-kDa タンパク質で、マクロファージによる IL-12 産生を促進し IL-10 産生を抑制する Th1-inducing cytokine で、活動性 RRMS 患者の血清で上昇しており、また OPN 遺伝子欠損マウスは EAE 惹起に対して抵抗性を示す^{66,67)}。Lock らは MS 急性期炎症性病巣と慢性期病巣における遺伝子発現を、現在最も掲載遺伝子数が多いオリゴヌクレオチドアレイである Affimetrix GeneChip を用いて

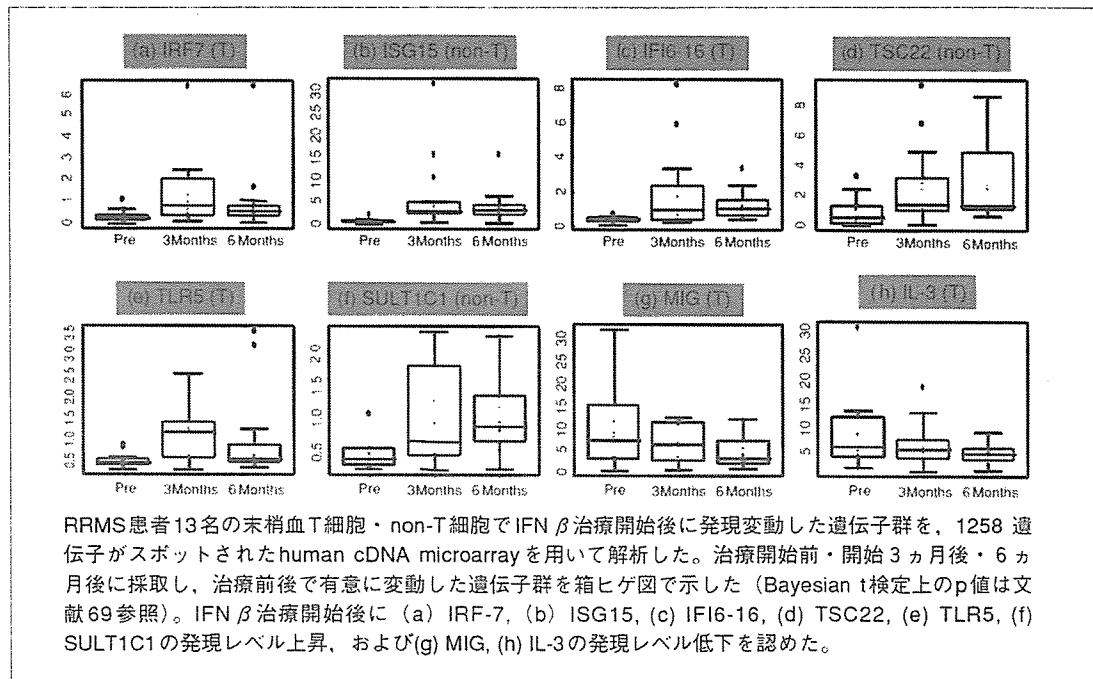


図4. MS患者末梢血リンパ球におけるIFNβ応答遺伝子(IRG)の発現変動

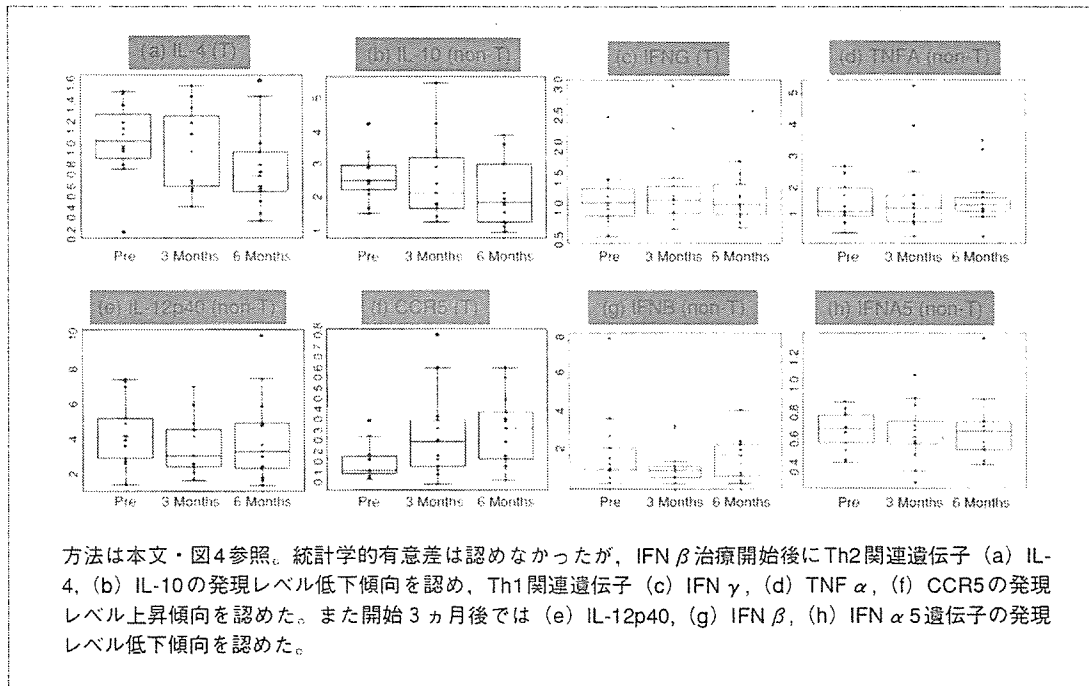


図5. MS患者末梢血リンパ球におけるTh1, Th2関連遺伝子の発現変動

比較した⁶⁹⁾。その結果、急性期病巣における granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 発現レベルの上昇と慢性期病巣における immunoglobulin Fc receptor γ (FcR γ) 発現レベルの上昇を認めた。われわれは 1,185 human cDNA macroarray (Clontech) を用いて、ヒト胎児脳由来培養アストロサイトで IFN β , IFN γ 投与により発現変動した遺伝子群を解析し、IFN β による IRF-7 と pleiotrophin の発現レベル上昇、IFN γ による IRF-1 と intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現レベル上昇を認めた⁶⁹⁾。Wandinger らは MS 患者と健常者末梢血リンパ球を IFN β 添加培地で短時間培養後に発現変動した遺伝子群を解析し、protein GTPases MxA, MxB および ICAM-1, ケモカイン受容体 CCR5 の発現レベル上昇と MMP-9 の発現レベル低下を認めた⁴⁷⁾。

最近われわれは 1,258 human cDNA microarray (Hitachi Life Science) を用いて、RRMS 患者 13 名の末梢血リンパ球 (PBMC) で IFN β 1b 治療開始後に発現変動した遺伝子群を解析した (表 1, 図 4-6)⁶⁹⁾。治療開始前・開始 3 ヶ月後・6 ヶ月後に採取した PBMC から、AutoMACS を用いて CD3⁺ T 細胞と CD3⁻ non-T 細胞を分離し、各々の分画における遺伝子発現プロファイルを解析し、治療前後で Bayesian t 検定上有意な変動を認めた遺伝子群を同定した。結果として 1,258 遺伝子のうち 21 遺伝子が治療前後で有意な変動を呈した。IFN β 治療開始後に T 細胞分画で IRF-7, IFN-induced 15-kDa protein (ISG15), IFN-induced 56-kDa protein (IFI56), IFN α -inducible cDNA 6-16 (IFI6-16), IFN-induced protein 60 (IFI60), IFN γ -inducible protein 30 (IFI30), activating transcription factor 3 (ATF3), toll-like receptor 5 (TLR5) の発現レベル上昇、および IL-3, monokine induced by IFN γ (MIG), solute carrier family 7 member 1 (SLC7A1), protein kinase A-anchor protein 4 (AKAP4), guanine nucleotide-binding protein α 13 (GNA13) の発現レベル低下を認めた (表 1, 図 4)。一方、non-T 細胞分画では IRF-7, ISG15, IFI56, IFI6-16, IFN α -inducible protein 27 (IFI27), IFN-induced protein 17 (IFI17), TAP1, TNF α -induced protein 6

(TNFAIP6), TGF β -stimulated protein (TSC22), sulfotransferase family 1C member 1 (SULT1C1), 39-kDa RNA polymerase III-specific subunit (RPC39), ras family member Rab11a (RAB11A) の発現レベル上昇、および IL-3 の発現レベル低下を認めた (表 1, 図 4)。また ISG15, IFI56, IFI6-16, IFI27, TSC22, SULT1C1 に関しては、治療開始後 3~6 ヶ月の持続的な上昇を認めた。一方、統計学的有意差は認めなかったが、治療開始後に Th2 サイトカインである IL-4, IL-10 は T 細胞・non-T 細胞分画両方で発現レベルの低下傾向を認め、一方、Th1 関連遺伝子である CCR5 (T 細胞), IFN γ (T 細胞), TNF α (non-T 細胞) は発現レベルの上昇傾向を示した (図 5)。この所見は MS において IFN β 治療は必ずしも明確な Th2 shift を誘導しないという見方⁴⁶⁻⁴⁸⁾ に一致する。

上記 21 遺伝子のうち、9 遺伝子 (IRF7, ISG15, IFI56, IFI6-16, IFI60, IFI17, TAP1, TNFAIP6, MIG) はプロモーター領域に ISRE や IRF-E の存在が同定されている既知の IRG である⁷⁰⁾。これらの遺伝子は IFN β 治療に直接的に反応して変動し、治療効果発現に深く関与していると思われる。実際に培養系で PBMC に IFN β を添加すると、急速に IRG mRNA 発現レベルが上昇する (図 6)。興味深いことに、多くの IRG は IFN γ によっても発現が誘導される。また IFN による発現誘導が報告されていない遺伝子群やプロモーター領域に ISRE や IRF-E が存在しない遺伝子群 (TLR5, SULT1C1, RPC39, RAB11A, IL-3, AKAP4, GNA13) に関しては、IFN β により発現誘導された遺伝子を介して間接的に変動したものと推測される。IFN β により発現上昇した遺伝子群のうち、IRF-7 はウイルス感染時に細胞における IFN α/β 産生を増幅する正の制御因子である^{5,6)}。IFI30 はクラス II MHC 拘束性抗原提示の際に働くチオール還元酵素であり、IFI30 欠損マウスでは抗原呈示能低下をきたす⁷¹⁾。TAP1 はクラス I MHC 拘束性抗原提示を司るペプチド輸送因子であり、TAP1 欠損マウスでは CD8⁺T 細胞を介する結核菌への抵抗力が減弱する⁷²⁾。IFI30, TAP1 発現上昇の IFN β 治療効果への意義は現時点では明らかではない。IFI17 は白血球や内皮細胞で発現を認める膜タンパ

表 1. MS 末梢血リンパ球における IFN β 応答遺伝子群 (文献 69 より改変)

No.遺伝子名	遺伝子バンク登録番号	発現上昇 (up-regulation) または発現低下 (down-regulation)	細胞分画	IFN反応性プロモーター領域	IFNタイプ依存性発現誘導	生物学的機能
1 IRF7 (IFN regulatory factor 7A)	U53830	up	T & non-T	(+)	type I	transcription factor
2 ISG15 (IFN-induced 15-kDa protein)	M13755	up	T & non-T	(+)	type I > type II	secretory protein homologous to ubiquitin
3 IFI56 (IFN-induced 56-kDa protein)	X03557	up	T & non-T	(+)	type I, type II	unknown
4 IFI6-16 (IFN α -inducible cDNA 6-16)	X02492	up	T & non-T	(+)	type I	unknown
5 IFI60 (IFN-induced protein 60)	AF083470	up	T	(+)	type I	unknown
6 IFI30 (IFN γ -inducible protein 30)	J03909	up	T	ND	type I < type II	lysosomal thiol reductase involved in class II MHC-restricted antigen presentation
7 IFI27 (IFN α -inducible protein 27)	X67325	up	non-T	ND	type I	unknown
8 IFI17 (IFN-induced protein 17)	J04164	up	non-T	(+)	type I > type II	cell growth-inhibitory protein
9 TAP1 (ATP-binding cassette transporter)	X57522	up	non-T	(+)	type I, type II	peptide transporter involved in class I MHC-restricted antigen presentation
10 TNFAIP6 (TNF α -induced protein 6)	M31165	up	non-T	(+)	ND	anti-inflammatory protein homologous to CD44
11 TSC22 (TGF β -stimulated protein)	U35048	up	non-T	ND	type II	transcription factor
12 ATF3 (activating transcription factor 3)	L19871	up	T	ND	type II	transcription factor
13 TLR5 (toll-like receptor 5)	U88881	up	T	ND	ND	receptor for bacterial flagellin
14 SUL1C1 (sulfotransferase family 1C member 1)	U66036	up	non-T	ND	ND	sulfotransferase
15 RPC39 (39-kDa RNA polymerase III-specific subunit)	U93869	up	non-T	ND	ND	RNA polymerase III subunit
16 RAB11A (ras family member Rab11a)	AF000231	up	non-T	ND	ND	small GTP-binding protein
17 MIG (monokine induced by IFN γ)	X72755	down	T	(+)	type II	CXC family chemokine
18 SLC7A1 (solute carrier family 7 member 1)	NM_003045	down	T	ND	type II	cationic amino acid transporter
19 IL-3 (interleukin-3)	M17115	down	T & non-T	ND	ND	multi-colony stimulating factor
20 AKAP4 (protein kinase A-anchor protein 4)	NM_003886	down	T	ND	ND	testis-specific protein involved in sperm motility
21 GNA13 (guanine nucleotide-binding protein α 13)	L22075	down	T	ND	ND	G-protein α subunit involved in cell movement and angiogenesis

ND : No description.

ク質で、細胞増殖抑制活性を呈する⁷³⁾。TNFAIP6はTNF α 、IL- β などの炎症性サイトカインによって発現誘導される分泌タンパク質で、セリンプロテアーゼインヒビターと結合してその活性を高め、マウス関節炎モデルに投与すると強い抗炎症作用を呈する^{74,75)}。IFN β により発現低下した遺伝子群のうち、MIGはCXCファミリーケモカインであり、MIGレセプターCXCR3を発現する単球、Th1細胞、NK細胞の遊走因子として働き、MS病巣ではマクロファージ/ミクログリア、アストロサイトにおける発現を認める⁷⁶⁾。またglial fibrillary acidic protein (GFAP)-IL-3 fusion geneのトランスジェニックマウスではマクロファージ/ミクログリアの活性化とMS様炎症性脱髄を認め、IL-3は中枢神経系で過剰産生されると脱髄誘導因子として作用しうる⁷⁷⁾。SLC7A1はL-アルギニントランスポーターでレトロウイルス受容体としても働き、培養ラット心筋細胞においてはL-アルギニンの取り込みは、炎症増悪因子であるNOの産生を促進する⁷⁸⁾。以上

の結果より、MSにおいてIFN β は細胞特異的にantiviral, antiproliferative, anti-inflammatory mediator関連遺伝子群の発現上昇と、同時にproinflammatory, demyelinating mediator関連遺伝子群の発現低下を誘導することが判明した。

さらに最近、NIHの研究グループは6,432 or 12,672 cDNA マイクロアレイ (Mini-Lymphochip)を用いて、RRMS患者8名でIFN β 治療前後のPBMCにおける遺伝子発現プロファイルを解析した⁷⁹⁾。この研究では治療開始前6ヵ月から開始12ヵ月後まで毎月Gd造影MRIを施行し活動性病巣数を算出し、治療後に病巣数が60%以上減少した症例をresponderと定義している。またnonresponderに関しては、治療開始時から効果を認めないnonresponder from initiation of therapy (INR)と、治療開始後一定期間は効果がありNAb出現とともに効果が減弱したnonresponder with development of NAb (NAbNR)の2群に分類している。また、採血時のPBMCにおける遺伝子発現のex vivo解析と、

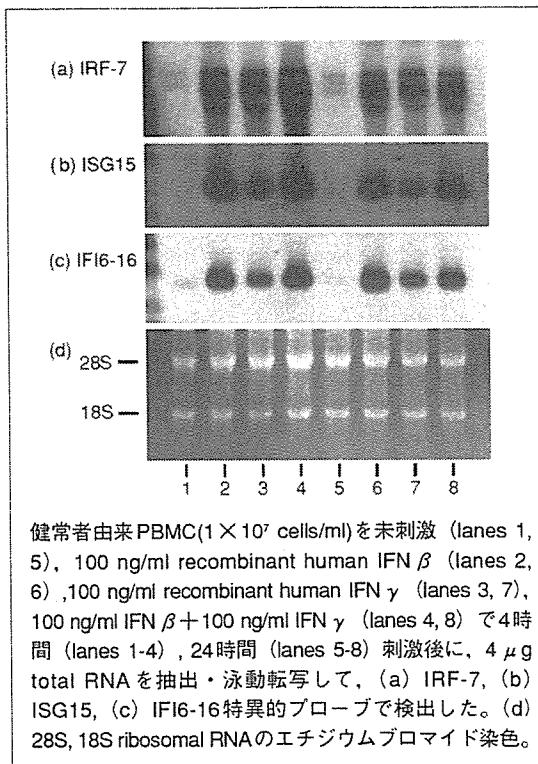


図6. IFN刺激培養末梢血リンパ球におけるIRG発現レベルのNorthern blot解析

100 U/ml IFN β 添加培地で24時間培養したPBMCにおける遺伝子発現の*in vitro*解析を行っている。3名以上のresponderで治療前後に2倍以上の発現変動を呈した遺伝子は、*ex vivo*解析では25遺伝子あり (IFI17, 2',5' OAS, Stat1などの発現上昇およびIL-8, CD69, c-fos, TSC22などの発現低下)、*in vitro*解析では87遺伝子存在した。特にIL-8の発現低下はresponderの指標となる可能性が示唆された。一方、*in vitro*解析の87遺伝子はresponderとnon-responderの間で発現パターンに差異はみられなかった。われわれの研究結果ではIFN β 治療後にnon-T細胞分画でTSC22の発現上昇を認めており、この点はNIHの研究グループの結果と相反している。NIHの研究の問題点は、responder 5例・INR 1例・NabNR 2例と極めて症例数が少なく、またPBMCを一度凍結保存後に解凍してから解析しており、一連の実験操作中に遺伝子発現が変化しうることである。さらに1例のresponderでは治療前にMRI

で約90個のGd造影病巣を認めているが、このように多数の造影病巣を呈する症例は日本人MSでは極めて異例である。

おわりに

MSにおいてIFN β はAPCによる抗原提示能の抑制、IL-12産生の抑制によるTh1 shiftの是正、活性化T細胞のBBB通過の抑制、IRF-7, TNFAIPなどのIRG発現誘導を介して強力な抗炎症性作用を呈する。今後は遺伝子アレイを用いて多数の症例数でIFN β responder, nonresponderにおける遺伝子発現パターンの比較解析を行い、両者を区別可能な遺伝子発現プロフィールを解明することが重要な研究テーマになると思われる。

謝辞：本稿で述べた研究の一部は、多発性硬化症インターフェロン療法研究班員諸氏との共同研究に基づく結果であり、ここに深謝いたします。

用語解説

1. 個別化治療 (individualized therapy) テーラーメイド医療ともいう。MSではIFN β 治療によく反応する症例 (responder) と反応しない症例 (nonresponder) が存在する。nonresponderに対して年余にわたる投与を継続することは、副作用を惹起する危険性も高く、医療経済学的にも莫大な損失となる。nonresponderに対してはできるだけ早期に免疫抑制薬、免疫グロブリン静注療法、血漿交換療法などによる集学的治療法を開始する必要がある。あらかじめ個々の症例で治療反応性を予知できれば、responderのみ選択して適切にIFN β 治療を行うことが可能になる。
2. 血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) 脳にはその特殊な機能を維持するため、全身投与した薬物が選択的に脳に移行する関門が存在する。他の諸臓器と異なり脳の毛細血管は内皮細胞の接合部にtight junctionがあり、開窓部はない。炎症などでBBBが破綻すると造影剤ガドリニウムの脳実質内への漏出をMRIで検出可能になる。
3. 抗原提示 (antigen presentation) CD4⁺ T細胞は抗原提示細胞 (APC) 上でクラスII MHC分子と結合した外來性抗原ペプチドを認識する。樹状細胞 (DC) などのAPCは外來抗原をエンドサイトーシスにより取り込み、エンドソーム内のプロテアーゼによりペプチドに分解する。ペプチド断片はMIICと呼ばれる細胞内小胞へ運ばれ、クラスII MHC分子の溝に入り細胞表面に輸送される。一方、CD8⁺ T細胞は細胞表面上のクラスI MHC分子と結合した内來性抗原ペプチドを認識する。腫瘍抗原・ウイルス由来タンパク質などはプロテアソームでペプチドに分解されてATP-binding cassette transporter TAP (transporter associated with antigen processing) の作用により小胞体へ輸送されゴルジ体を経て細胞表面に輸送される (TAP依存性抗原提示機構)。なおTAP非依存性抗原提示機構も存在する。またCD8⁺ T細胞やNKT細胞は、DCなどに発現されているCD1分子に提示された脂質抗原を認識することができる。

参考文献

- 1) Lucchinetti C, et al : Ann Neurol 47, 707-717, 2000.
- 2) Trapp BD, et al : N Engl J Med 338, 278-285, 1998.
- 3) Wingerchuk DM, et al : Lab Invest 81, 263-281, 2001.
- 4) McDonald WI, et al : Ann Neurol 50, 121-127, 2001.
- 5) Taniguchi T, et al : Annu Rev Immunol 19, 623-655, 2001.
- 6) Taniguchi T, et al : Curr Opin Immunol 14, 111-116, 2002.
- 7) Boehm U, et al : Annu Rev Immunol 15, 749-795, 1997.
- 8) Takaoka A, et al : Nature 424, 516-523, 2003.
- 9) Jacobs L, et al : Science 214, 1026-1028, 1981.
- 10) Panitch HS, et al : Neurology 37, 1097-1102, 1987.
- 11) Knobler RL, et al : Neurology 34, 1273-1279, 1984.
- 12) Camenga DL, et al : Arch Neurol 43, 1239-1246, 1986.
- 13) Jacobs L, et al : Arch Neurol 44, 589-595, 1987.
- 14) AUSTIMS Reseach Group : J Neurol Neurosurg Psychiatry 52, 566-574, 1989.
- 15) Kastrukoff LF, et al : Neurology 40, 479-486, 1990.
- 16) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group : Neurology 43, 655-661, 1993.
- 17) Paty DW, et al : Neurology 43, 662-667, 1993.
- 18) Durelli L, et al : Neurology 44, 406-413, 1994.
- 19) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University British Columbia MS/MRI Analysis Group : Neurology 45, 1277-1285, 1995.
- 20) Jacobs LD, et al : Ann Neurol 39, 285-294, 1996.
- 21) PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group : Lancet 352, 1498-1504, 1998.
- 22) European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS : Lancet 352, 1491-1497, 1998.
- 23) The Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS) : Neurology 53, 679-686, 1999.
- 24) Chofflon M : Eur J Neurol 7, 369-380, 2000.
- 25) Jacobs LD, et al : N Engl J Med 343, 898-904, 2000.
- 26) Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group : Neurology 56, 1496-1504, 2001.
- 27) Durelli L, et al : Lancet 359, 1453-1460, 2002.
- 28) Beck RW, et al : Ann Neurol 51, 481-490, 2003.
- 29) Filippini G, et al : Lancet 361, 545-552, 2003.
- 30) van Boxel-Dezaire AHH, et al : Ann Neurol 48, 313-322, 2000.
- 31) Durelli L, et al : J Neurol Sci 178, 37-41, 2000.
- 32) Killestein J, et al : J Neuroimmunol 133, 217-224, 2002.
- 33) Deisenhammer F, et al : Neurology 52, 1239-1243, 1999.
- 34) Rice GPA, et al : Neurology 52, 1277-1279, 1999.
- 35) Lu H-T, et al : J Exp Med 182, 1517-1525, 1995.
- 36) Satoh J, et al : Neurology 45, 367-373, 1995.
- 37) Satoh J, et al : Multiple Sclerosis 1, 279-287, 1996.
- 38) Inaba K, et al : J Exp Med 163, 1030-1035, 1986.
- 39) McRae BL, et al : J Immunol 160, 4298-4304, 1998.
- 40) Karp CL, et al : Immunol Today 21, 24-28, 2000.
- 41) Windhagen A, et al : J Exp Med 182, 1985-1996, 1995.
- 42) Noronha A, et al : J Neuroimmunol 46, 145-154, 1993.
- 43) Rudick RA, et al : Neurology 50, 1294-1300, 1998.
- 44) Gayo A, et al : Neurology 52, 1764-1770, 1999.
- 45) Kozovska ME, et al : Neurology 53, 1692-1697, 1999.
- 46) Biron CA : Immunity 14, 661-664, 2001.
- 47) Wandinger K-P, et al : Ann Neurol 50, 349-357, 2001.
- 48) Yong VW : Neurology 59, 802-808, 2002.
- 49) Luft T, et al : J Immunol 161, 1947-1953, 1998.
- 50) Kadowaki N, et al : J Exp Med 192, 219-225, 2000.
- 51) Yong VW, et al : Neurology 51, 682-689, 1998.
- 52) Stone LA, et al : Ann Neurol 37, 611-619, 1995.
- 53) Calabresi PA, et al : Neurology 49, 1111-1116, 1997.
- 54) Calabresi PA, et al : Ann Neurol 41, 669-674, 1997.
- 55) Stuve O, et al : Ann Neurol 40, 853-863, 1996.
- 56) Zang YCQ, et al : J Neuroimmunol 112, 174-180, 2001.
- 57) Comabella M, et al : J Neuroimmunol 126, 204-212, 2002.
- 58) Stewart VC, et al : J Neurochem 68, 2547-2551, 1997.
- 59) Boutos T, et al : J Neurochem 69, 939-946, 1997.
- 60) Satoh J, et al : Neurology 57, 681-685, 2001.
- 61) Liu JSH, et al : J Immunol 161, 1989-1996, 1998.
- 62) Steinman L, et al : Nature Rev Immunol 3, 483-492, 2003.
- 63) Whitney LW, et al : Ann Neurol 46, 425-428, 1999.
- 64) Whitney LW, et al : J Neuroimmunol 121, 40-48, 2001.
- 65) Ibrahim SM, et al : Brain 124, 1927-1938, 2001.
- 66) Chabas D, et al : Science 294, 1731-1735, 2001.
- 67) Vogt MH, et al : Ann Neurol 53, 819-822, 2003.
- 68) Lock C, et al : Nature Med 8, 500-508, 2002.
- 69) Koike F, et al : J Neuroimmunol 139, 109-118, 2003.
- 70) Der SD, et al : Proc Natl Acad Sci USA 95, 15623-15628, 1998.
- 71) Maric M, et al : Science 294, 1361-1365, 2001.
- 72) Behar SM, et al : J Exp Med 189, 1973-1980, 1999.
- 73) Debrandre GA, et al : J Biol Chem 270, 23860-23866, 1995.
- 74) Wisniewski H-G, et al : J Immunol 156, 1609-1615, 1996.
- 75) Bardos T, et al : Am J Pathol 159, 1711-1721, 2001.
- 76) Simpson JE, et al : Neuropathol Appl Neurobiol 26, 133-142, 2000.
- 77) Chiang C-S, et al : J Clin Invest 97, 1512-1524, 1996.
- 78) Simmons WW, et al : J Biol Chem 271, 11694-11702, 1996.
- 79) Stürzebecher S, et al : Brain 126, 1419-1429, 2003.

著者プロフィール

佐藤 準一 :

- 1983年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科研修医
- 1988年 東京医科歯科大学医学部大学院医学研究科博士課程修了
学位研究課題「実験的アレルギー性脳脊髄炎の細胞免疫学的解析」
- 1988年 Division of Neurology, Department of Medicine, University of British Columbia, Postdoctoral Fellow
- 1990年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第6部研究員
- 1992年 Division of Neurology, Department of Medicine, University of British Columbia, Research Associate
- 1995年 佐賀医科大学医学部内科学助手
- 1997年 佐賀医科大学医学部附属病院内科講師
- 2002年 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部室長
専門分野：神経免疫学、神経内科学、神経病理学
特に「中枢神経系細胞培養系を用いた多発性硬化症・プリオン病などの発症機序に関する基礎的研究」

眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質 散在性病変が出現した 1 例

中村 智実¹⁾ 太田 宏平¹⁾²⁾ 丹羽 直樹³⁾
竹内 恵¹⁾ 内山真一郎¹⁾ 岩田 誠¹⁾

要旨：眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質散在性病変が出現した 36 歳男性例を報告した。本症例では受傷の約 1 カ月半後に非受傷側に視神経炎を発症した。約 2 カ月半後の頭部 MRI にて大脳白質に散在性病変が出現し、髄液蛋白の上昇をみとめた。その後、ステロイドパルス療法にて症状が軽快し、大脳白質病変は著明に減少した。外傷と多発性硬化症 (MS) の発症や悪化との関連が以前より議論されている。本症例では外傷と MS 様の大脳白質病変の出現との関連が考えられた。

(臨床神経, 44:108—110, 2004)

Key words：頭部外傷, 眼球挫傷, 頭部 MRI, 大脳白質散在性病変, 多発性硬化症

はじめに

以前より、外傷と MS の発症や悪化との関連が議論されている。外傷と MS との関連について、これまで小規模の患者・対照研究がいくつかなされてきた^{1)~3)}が、まだ結論は出ていない。今回、われわれは眼球挫傷をともなう頭部外傷受傷の約 2 カ月半後に頭部 MRI にて MS 様の大脳白質の散在性病変の出現をみとめた症例を経験し、外傷との関連が考えられたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：36 歳，男性。

家族歴：特記事項なし。

主訴：左眼視力低下，左眼視野欠損。

現病歴：2002 年 2 月 19 日，建築現場で鉄パイプが右上眼瞼に突き刺さり，眼球挫傷をともなう頭部外傷を受傷した。この時，意識障害はなかった。沼津市立病院眼科に救急搬送され，右眼球摘出術および眼瞼縫合術を施行された。受傷直後の頭部 CT では橋前槽右側および右視索付近にクモ膜下出血 (Fig. 1) をみとめた。受傷直後より，左眼の耳側半分の視野がみえないことに気付いた。

同年 3 月下旬頃，左眼の耳側半分の視野欠損は変化なかったが，左眼の鼻側半分の視野も徐々にみえにくくなってきた。同年 4 月 4 日，頭部 MRI を施行したが異常所見をみとめなかった。同年 4 月中旬ごろ両下肢にしびれ感が出現，その後も

左眼の鼻側半分のみえにくさはさらに悪化し，同年 5 月 7 日，沼津市立病院神経内科に入院した。

入院時現症：右眼摘出後。左眼の耳側半盲。視力 0.04 (受傷直後は 0.6)。眼球運動，対光反射異常なし。その他脳神経系異常なし。運動系異常なし。腱反射両上下肢ともやや亢進。両下肢膝以下のしびれ感を訴えるも明らかな他覚的感覚障害なし。協調運動，起立，歩行異常なし。髄膜刺激症状なし。

検査所見：入院時の頭部 MRI では両側大脳白質に T₂ 強調画像，FLAIR 画像 (Fig. 2a) にて散在性の高信号域をみとめた。同部位に造影効果はなかった。この時の髄液は無色透明で細胞数 133/mm³ (リンパ球 64%)，蛋白 103mg/dl，糖 51mg/dl と細胞数および蛋白上昇をみとめた。

経過：左眼の鼻側半分の視力が徐々に低下したことから頭部 MRI 所見および髄液所見より MS の可能性を考え，ステロイドパルス療法を施行した。その結果，左眼耳側半盲は変化なかったものの，鼻側半分の視野および視力は徐々に改善した。2002 年 12 月，東京女子医科大学神経内科入院時の髄液は細胞数 0/mm³，蛋白 23mg/dl と正常化しており，頭部 MRI でみられた大脳白質の散在性病変は著明に減少していた (Fig. 2b)。なお，左眼には交感性眼炎を示唆するようなぶどう膜炎はみとめなかった。

考 察

本症例では受傷 1 カ月半後 (2002 年 4 月 4 日) の頭部 MRI で大脳白質に異常のないことが確認されているので，受傷 2 カ月半後 (2002 年 5 月 7 日) に頭部 MRI でみられた大脳白質

¹⁾東京女子医科大学脳神経センター神経内科 [〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1]

²⁾東京理科大学理学部 [〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3]

³⁾沼津市立病院神経内科 (現 長池脳神経クリニック) [〒410-0302 静岡県沼津市東椎路字春の木 550]

(受付日：2003 年 5 月 7 日)

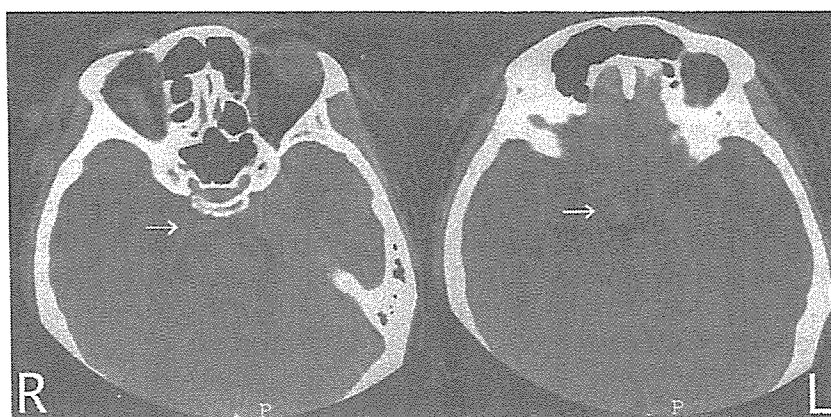


Fig. 1 Brain CT immediately after the head trauma.

CT revealed subarachnoid hemorrhage at prepontine cistern and nearby optic tract on the right side (arrows).

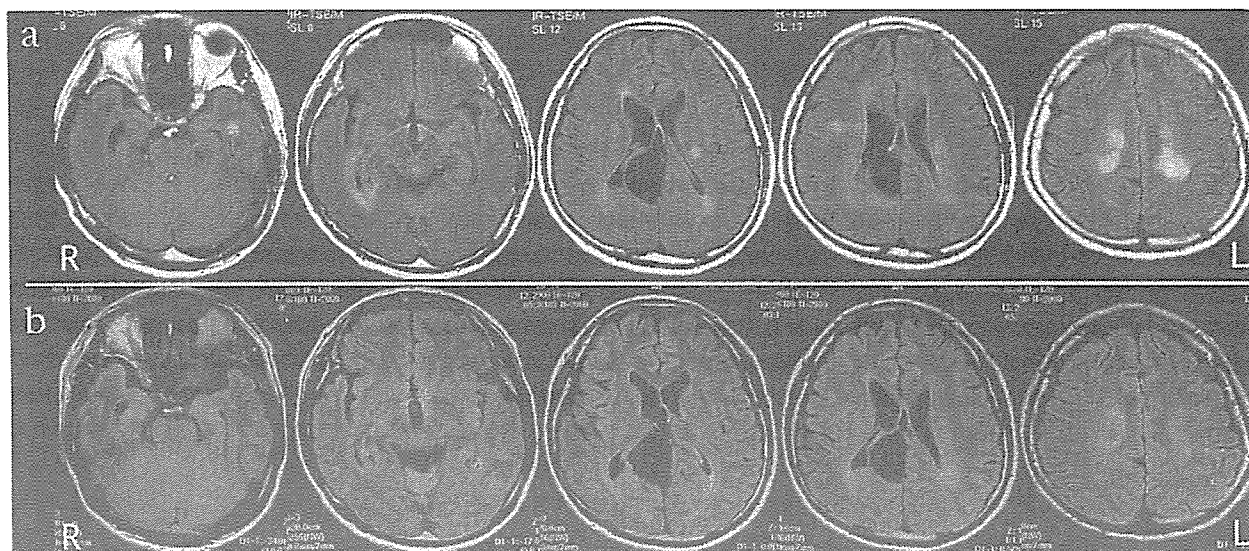


Fig. 2 Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of brain performed after two and half months (a) and ten months (b) from the head trauma (a : TR/TE = 5,264/150, b : TR/TE = 6,000/120). Multiple high signal lesions at cerebral white matter in the former FLAIR image remarkably decrease in the latter.

病変は受傷以前から存在したものではなく、新たに出現したものであると考えた。なお、MRI上、右頭頂葉にクモ膜嚢胞をみとめたが、これは受傷直後のCTでもみとめられ、受傷前より存在していたと考えた。左眼の受傷直後の耳側半盲は、受傷後のCT、MRIで側頭葉や後頭葉には説明しえる病変をみとめなかったことから、前額部受傷時の物理的圧力により視交叉や視索に損傷を生じたことに起因する⁹⁾と考えた。また、受傷約1カ月半後に出現した鼻側の進行性視力低下は、経過より視神経炎によるものと考えた。

本症例は視神経炎と下肢のしびれが単相性に出現したのみであり、現時点ではMSを確定診断できない。しかし症状やMRI所見、髄液検査の経過を考慮するとMSに矛盾しない。

外傷とMSとの関連については以前より議論されている^{9)~7)}。1952年にMcAlpineら⁹⁾が最初の患者・対照研究の結果としてMS患者は対照に比して発症3カ月前までの外傷の頻度が有意に多かったと報告した。しかし、Sivaら⁹⁾は骨折や意識障害をともなうような重度の頭部外傷患者819名を平均10年追跡したが、そのうち2例のみがMSを発症し、頭部外傷とMSの発症との間に有意な関連はなかったと報告している。また、Sibleyら⁹⁾は170名のMS患者を8年間追跡し、MS患者群では対照群に比して軽症から重症までふくめすすべての外傷の頻度が2~3倍多かったものの、それらの外傷とMSの悪化との間に関連をみとめなかったと報告した。

Poser⁹⁾は実験動物や造影MRIをもちいた検討⁹⁾の結果よ

り、脳や脊髄への外的な力が血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) の破綻を生じさせ、脳や脊髄における免疫学的異常が惹起されて MS の発症や悪化に関与すると述べている。本症例でも視神経の損傷やクモ膜下出血をみとめており、BBB の破綻が MS の発症に関連した可能性があるが、これまで、頭部外傷の種類や重症度を比較した検討はない。また本症例の臨床経過は単相性であるため、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) との鑑別が必要となるが、これまで外傷と ADEM 発症との関連を述べた報告はなく、視力障害が約 1 カ月間進行し、四肢の症状が軽度であった点で ADEM としては非典型である。

先に述べたように最近の外傷と MS の関連についてのコホート研究²³⁾ではその関連はみいだされなかった。しかしこれらの試験の方法や統計手法の是非についても議論がなされており⁵⁴⁾、まだ最終的な結論は出ていない。また本症例では視神経炎を呈したものの、大脳白質病変は無症候性のものであると考えられ、MRI 時代以前の検討では本症例のような無症候性病変の出現を見落としていた可能性がある。外傷とくに頭部外傷が MS の発症や悪化に関与するか否かは病因論的な観点からも非常に重要である。MRI をはじめとする診断技術が発達した現在において、外傷と MS との関連についての検討が改めてなされるべきであろう。

文 献

- 1) McAlpine D, Compston N: Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *QJ Med* 1952; 21: 135—167
- 2) Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al: Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993; 43: 1878—1882
- 3) Sibley WA, Bamford CR, Clark K, et al: A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 584—589
- 4) Newman SA, Miller NR: Optic tract syndrome. *Neuro-ophthalmologic considerations. Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1241—1250
- 5) Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al: The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology* 1999; 52: 1737—1745
- 6) Cook SD: Trauma does not precipitate multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 1077—1078
- 7) Poser CM: Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000; 57: 1074—1076
- 8) Poser CM: The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 103—110
- 9) Kermodé AG, Tofts PS, Thompson AJ, et al: Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990; 40: 229—235

Abstract

Multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion

Tomomi Nakamura, M.D.¹⁾, Kohei Ota, M.D.²⁾, Naoki Niwa, M.D.³⁾, Megumi Takeuchi, M.D.¹⁾, Shinichiro Uchiyama, M.D.¹⁾ and Makoto Iwata, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²⁾Faculty of Science, Tokyo University of Science

³⁾Department of Neurology, Numazu City Hospital

We reported a 36-year-old man with multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion. He had suffered from optic neuritis on non-injured side after one and half months from the head trauma. Brain MRI revealed multiple cerebral white matter lesions and lumbar puncture disclosed an elevated level of protein of the cerebrospinal fluid after two and half months from the head trauma. He was treated with steroid pulse therapy and resulted in an improvement of his visual acuity and a remarkable decrease of multiple cerebral white matter lesions. There has been a controversy concerning the causal relationship between trauma and multiple sclerosis (MS). In this case, MS-like multiple cerebral white matter lesions are considered to be relevant to the head trauma.

(*Clinica Neurol*, 44: 108—110, 2004)

Key words: head trauma, eyeball contusion, brain magnetic resonance imaging, multiple cerebral white matter lesions, multiple sclerosis

多発性硬化症の免疫学・免疫遺伝学

太田 宏平^{*,**}
おおた こうへい

- ① MS は中枢神経ミエリンの慢性進行性の炎症性疾患である。
- ② ミエリン抗原特異的 Th1 細胞を介する脱髄が推定されている。
- ③ Th1 サイトカイン/ケモカインの関与が観察される。
- ④ 通常型 MS では HLA DRB1*1501 を高頻度にもつ。
- ⑤ MS は多くの遺伝的要因と環境的要因の組合せで発症しているらしい。

Key Words 自己免疫疾患, ミエリン抗原特異的 T 細胞, Th1 細胞, 疾患関連遺伝子, マイクロアレイ

□ 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) における脱髄機序

MS は中枢神経ミエリンの慢性進行性の炎症性疾患であり、血液、髄液中の活性化 T 細胞の出現、ステロイドパルス療法やインターフェロン (interferon : IFN) などの免疫学的治療によりその臨床経過が変化することから、その病因に何らかの免疫異常が関与していることは疑いない。健康人でも脳組織などを標的にし、攻撃しうる自己反応性 T 細胞は少数ながら存在することは証明されている。MS ではミエリン抗原特異的な CD4 陽性の T helper (Th) 1 細胞はウイルス感染などを契機に末梢の免疫系で活性化した後、中枢神経系に侵入する。その後、浸潤マクロファージやミクログリアなどからミエリン抗原の提示を受けて再活性化し、Th1 サイトカイン [インターロイキン (interleukin : IL)-2, IFN- γ , 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α] を産生する。同時に炎症局所に動員されたミクログリア/マクロファージや抗体、補体などとともに脱髄を増幅する機序が推察されている (図 1, 図 2)。

□ 標的として想定されている脳抗原

ミエリン抗原、特にミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein : MBP) やプロテオリピッド蛋白 (proteolipid protein : PLP), ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) などの中枢神経ミエリン由来の諸蛋白は、実験的アレルギー性脳脊

髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis : EAE, 解説参照) を惹起するが、MS でもこれら抗原に特異的に反応する T 細胞を介し発症するのではないかと推察される。その他、脳由来抗原としてミエリン関連糖蛋白, α B-クリスタリン, 熱ショック蛋白などが知られている。脳組織破壊の結果、それまで隔絶されていた複数の脳抗原に対して免疫系の反応性が拡大し、組織侵襲の長期化や再発、寛解に関与する、いわゆる抗原拡散現象が EAE のみでなく MS でも起こりうると考えられている。

解説：実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis : EAE, 実験的自己免疫性脳脊髄炎 : experimental autoimmune encephalomyelitis ともいう) はラット、マウスなどの実験動物に種々のミエリン抗原を接種することにより人為的に発症させる脳脊髄炎である。感作抗原や動物の種、系統により寛解、再発をみとめ、免疫治療に反応し、ミエリン抗原特異的 Th1 細胞が病気の本態であることが証明されている。MS の動物モデルと目され、T 細胞介在の自己免疫モデルとして基礎免疫の分野でも研究が進んでいる。ヒト由来のミエリン抗原特異的 T 細胞が脳炎を惹起するか否かは EAE とは異なりヒトでは実証できない。最近、よりヒトに近いサル EAE で MBP 特異的 T 細胞による神経系の炎症が証明され、ヒトのミエリン抗原特異的 T 細胞にもこのような能力を有する可能性が強く示唆されている。

* 東京理科大学 理学部 ** 東京女子医科大学 神経内科

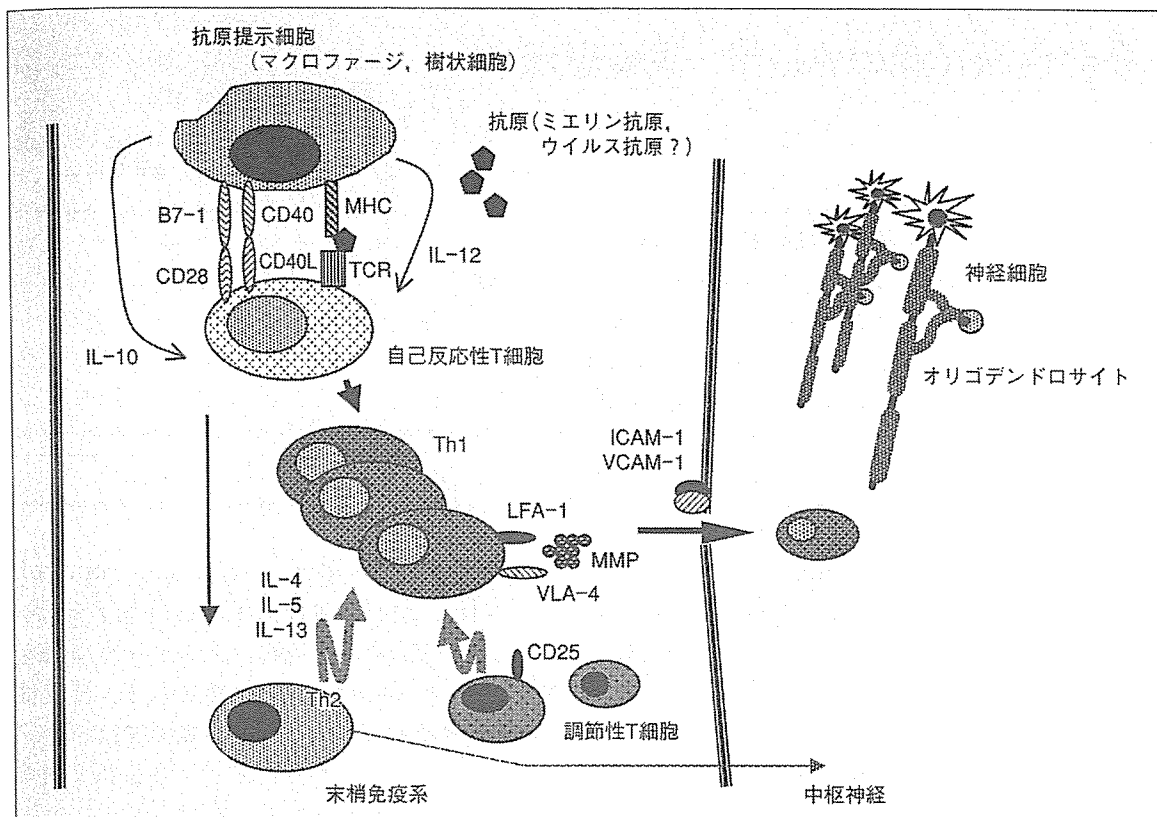


図1 自己反応性T細胞による発症機序-1

ミエリン抗原特異的 T helper (Th) 1細胞は抗原提示細胞により抗原刺激を受け活性化した後、インテグリンなどの接着因子やマトリックス・メタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase : MMP) の発現増強をきたし、容易に血管外へ遊走し中枢神経系に侵入する。

□ MSにおけるTh1/Th2バランス

CD4陽性T細胞は産生するサイトカインによりTh1細胞とTh2細胞におおまかに分類され、たとえばTh1細胞の活性化が細胞性免疫を賦活し、一方、Th2細胞は抗体産生により重要であり、これらの細胞集団のバランスでEAEなどの疾病モデルのみならず、ヒトの感染症や多くの自己免疫疾患の病態が説明されている。前駆T細胞からTh1細胞への分化には抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) から主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex : MHC) とT細胞受容体 (T cell receptor : TCR) を介した抗原提示とともにIL-12が必須であり、Th2細胞への分化は、同様にIL-4やIL-10が重要である。APCとT細胞間の情報伝達には抗原分子による主刺激に加え、いくつかの補助シグナルが知られ、なかでもB7-1/B7-2とそのリガンドであるCD28/細胞

傷害性Tリンパ球関連抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 : CTLA-4) の副刺激経路は重要である。APC上のB7-2は恒常的であるが、その発現は低く、一方、B7-1はAPCが活性化した時、その発現が増強する。さらにCD28を介した刺激はTh1細胞の活性化を、CTLA-4を介した刺激は抑制を誘導する。MSでも脱髄病巣でB7-1が選択的に発現し、活性化したAPCの存在が示唆されている。活性化したTh1細胞はIFN- γ やTNF- α を産生し細胞傷害性T細胞として感染症や遅延型過敏反応において機能し、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-10、IL-13を産生しB細胞の分化と抗体産生を促しおもにアレルギー疾患などで重要な役割を担い、また、Th1、Th2細胞は互いに拮抗的に作用する。さらに抑制性サイトカインであるトランスフォーミング成長因子 β (transforming growth factor- β : TGF- β) 産生

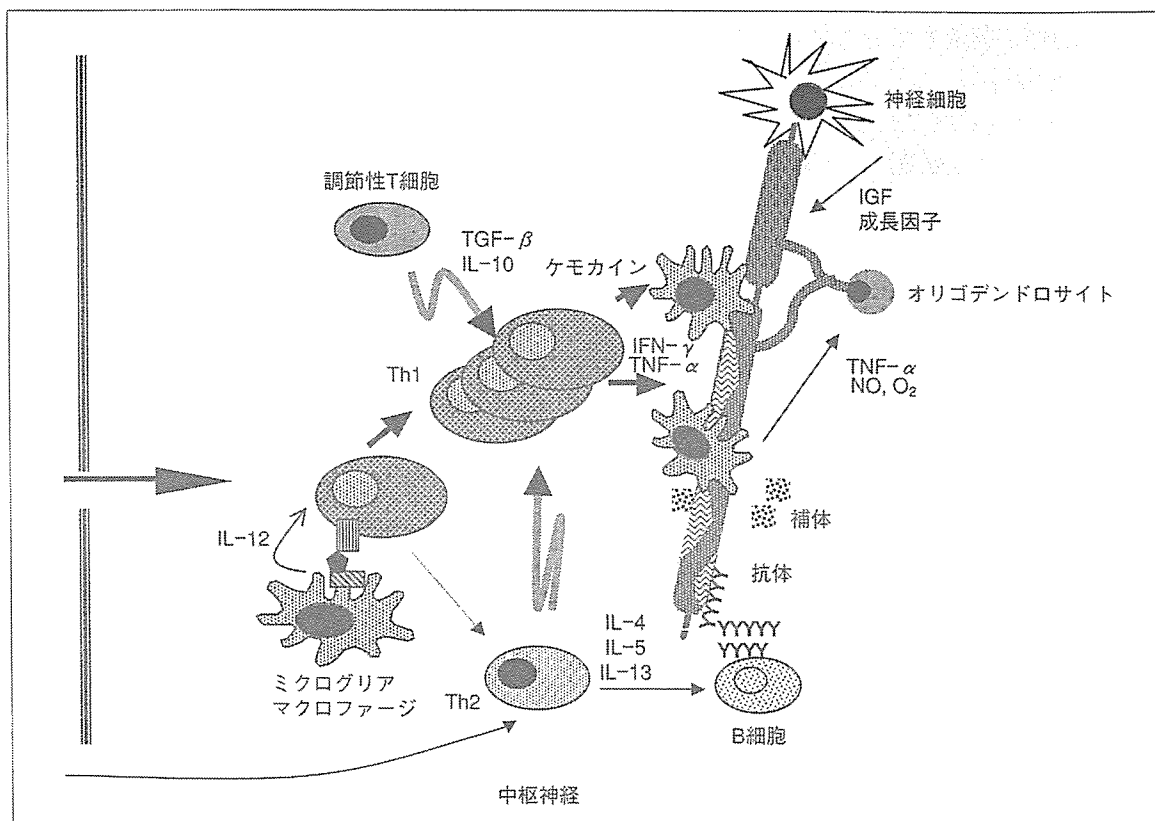


図2 自己反応性T細胞による発症機序-2

ミエリン抗原特異的 T helper (Th) 1 細胞は中枢神経系に侵入後、浸潤マクロファージやミクログリアなどからミエリン抗原提示を受けて再活性化し、インターロイキン (interleukin : IL)-2 やインターフェロン (interferon : IFN)- γ 、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α を産生する。そして産生したサイトカインによるミエリンの直接傷害に加え、ケモカイン産生によりミクログリア/マクロファージの病巣への集積を促進し、また、アストロサイトの活性化を誘導する。炎症局所に動員されたミクログリア/マクロファージは TNF- α や活性酸素、一酸化窒素などを介してミエリン傷害を促進する。さらに、B 細胞の抗体産生に関与し抗体依存性細胞傷害や補体活性化などを介してオリゴデンドロサイトやミエリン破壊を増幅する。

の Th3 細胞なども MS の病態に関与していると考えられている。

MS では末梢血や髄液中のミエリン抗原特異的 Th1 細胞や脱髄病変での Th1 サイトカインが認められている。たとえば慢性進行型 MS 患者の末梢血単核球の IL-12, IFN- γ , TNF- α の発現はコントロールに比べ高く、サイクロフォスファミドや IFN- β の臨床効果発現には IL-12 の産生抑制が重要である。また、回復期 MS のミエリン抗原特異的 T 細胞の IL-10 産生は高く、TGF- β の産生も示唆されている。このように病期により産生されるサイトカインは変動し、この特性より Th1 から Th2 細胞への免疫シフトや Th3 細胞を誘導する治療的手段が考えられる。たとえばミエリンの

経口投与によるオーラルトレランスでは TGF- β 産生のミエリン抗原特異的 Th3 細胞が誘導され、また、MBP のアナログペプチドによる治療ではアナログペプチドのみならず MBP にも反応する IL-5 と IL-13 産生の Th2 細胞の誘導が認められている。

□ Th1/Th2 細胞とケモカイン

ケモカインは免疫細胞の遊走を制御する生理活性物質として同定され、これまで IL-8, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 α , gamma-interferon inducible protein (IP)-10, ランテス (RANTES) をはじめ多くのケモカインが知られている。また、ケモカイン受容体は Th1 細胞には

CXCR3, CCR5 が選択的に発現し、一方、Th2 細胞には CCR4, CCR3, CCR8 の発現があり、それぞれの T 細胞の遊走やホーミングに関与している。MS では髄液中のランテスや IP-10 濃度が高く、脱髄病巣の血管周囲では CXCR3 (IP-10 の受容体) が、活動性病変浸潤リンパ球、マクロファージ、ミクログリアでは CCR5 (ランテスの受容体) の発現がみられ、このようなケモカイン、ケモカイン受容体の動態も MS における Th1 優位性を示唆している。

□ T 細胞寛容と調節性ネットワーク

MS はその経過中、再発と寛解を示すが、なんらかのトリガーによる T 細胞寛容の破綻とその回復が発病やその時々病態を修飾すると考えられている。末梢における T 細胞寛容の機序として、免疫系と標的抗原の隔離、活性化 T 細胞の細胞死やアネルギーの誘導、B7 と CTLA-4 のシグナルを介する T 細胞の負の制御、TGF- β や IL-10 を産生する調節性 T 細胞や Th2 細胞、さらには CD25 陽性 T 細胞などによる Th1 細胞の抑制が考察されている。

□ MS の遺伝的、免疫遺伝学的側面

病気とは生物の生理機能が損なわれ、生命の維持に不都合な状態と定義できるが、近年の分子生物学の発展により、遺伝的要因の関与も詳細に解析される時代になった。そのため、すべての疾病の病因は遺伝的要因と環境的要因の二者の関与の程度により説明可能となった。神経疾患で、たとえば、ある遺伝子の異常をとめない、そしてこれは古典的なメンデル遺伝が観察されるが、ハンチントン病や筋ジストロフィーは 1 つの遺伝子の欠損や変異がその発症に 100% 関与している。これらの疾病の発症には原因となる遺伝子の異常が不可欠である。一方、この対極にあるものは、ある種の中毒や、外傷などで、薬品の暴露や外傷などの場合、その発症は疑いもなく、環境要因が主体で、遺伝的要因はほとんど考慮する必要はない。しかし、このように両極にある病気はごく限られたものであり、MS を含む多くの疾病はこの間で多数の遺伝的要因と環境的要因の複雑な組合せで発症すると考えられている。

大雑把に言って、血縁関係を有しない MS の有病率は約 0.1% (日本人の場合もっと少なく 0.01%) であるが、一方、一卵性でない兄弟の場

合は 1~2%、さらに一卵性双生児ではその 10 倍に跳ね上がる。一卵性双生児では両者が MS である場合には MBP 抗原刺激後の末梢血 T 細胞の TCR レパートリーの偏りは一致し、MHC や TCR を含む遺伝的因子の発症への関与が強く示唆されている。しかし、一卵性双生児間でも MS の発症に違いがあることは遺伝的因子以外 (たとえば環境因子) の影響が大きいことをまた示している。免疫応答遺伝子であるヒト組織適合性白血球抗原 (human histocompatibility leukocyte antigen: HLA) の HLA-DR15 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) は欧米人 MS の 50~60% 以上に認められ、その頻度は高いと報告されてきた (最近、日本人の通常型 MS でも DRB1*1501 が高頻度にともなうことが明らかとなった)。また、この近傍にある非 HLA 遺伝子でかつ、炎症関連蛋白である TNF や TAP (transporter associated with protein processing)-1 や TAP-2 遺伝子との関連も示唆されている。また、本邦に多い視神経脊髄型 MS と DPB1*0501 の関連も指摘されている。

MS における単一遺伝子の検討では、CTLA-4 遺伝子多型が T 細胞上の CTLA-4 発現に影響し T 細胞活性化に関与していることが他の自己免疫疾患と同様に観察されている。さらに TNF や IL-1 を含む多くのサイトカインやビタミン D 受容体、エストロゲン受容体、オステオポンチンなどの炎症関連因子の遺伝子発現や遺伝子多型について多数の報告はあるが、今後の追試が待たれる事項も多い。

これまで、疾患の原因となる未知の遺伝子の解析には、ある家系内発症の発症者、未発症者の遺伝子を系統的に解析する連鎖解析の手法が用いられ、疾患と強い関連を有する (直接発症に結びつく) 遺伝子、遺伝子産物が同定されてきた。MS を含め、多遺伝子疾患と考えられる多くの疾患ではこのような解析では、環境要因や遺伝的要因の違いが多すぎるため目的とする疾患関連遺伝子の解明には結びつかない。最近、大集団を対象として多数の遺伝子発現を網羅的に解析する方法 (一塩基多型のデータ集積とそれをもとにさまざまな集団を対象とする相関解析など) が可能となり疾患関連遺伝子の研究は急速に進展している。このような特定の遺伝子に焦点を絞らない解析によって、

必ずしも免疫，炎症関連因子ではない，たとえば細胞内シグナル伝達に関与する分子やある受容体発現制御に関連する酵素など，思いもよらない分子の関与が明らかになるかもしれない。また，発症にはごくわずかの影響を及ぼすに過ぎない遺伝子の複数の組み合わせにより疾病の脆弱性や症状の個体差，病型，治療への感受性が規定されている可能性はMSにおいても十分に予想される。

□ マイクロアレイによる解析

多数の既知遺伝子の相補的断片をマイクロチップ上に高密度にセットし試料中の遺伝子発現を検索するマイクロアレイの手法で多数の遺伝子の発現状況を同時に比較解析することが可能となった。これにより個々の遺伝子発現はもちろんのこと，各遺伝子群間の相互関連をマクロ的に観察でき，個々の対象の病態把握や疾病の発症機転の考察が容易となる。MSでも遺伝子発現の情報をもとにした新規治療法の開発やIFN- β を含む既存の薬剤

感受性などについて世界中で精力的に研究が進められている。

文 献

1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al : Multiple Sclerosis. N Engl J Med 343 : 938-952, 2000.

2) 太田宏平：多発性硬化症におけるミエリン抗原特異的 T 細胞の役割。別冊・医学のあゆみ 21 世紀の神経免疫学，pp. 78-83，医歯薬出版，東京，2001

3) 榊 佳之：ヒトゲノム一解読から応用・人間理解へ，岩波書店，2001

4) Steinman L, Zamvil S : Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 3 : 483-492, 2003

5) Hafler DA : Multiple sclerosis. J Clin Invest 113 : 788-794, 2004

OT・STなどのリハビリテーションスタッフに最適 !!

ISBN4-88002-640-9

神経心理学を 理解するための10章

田川 皓一 編著 (原土井病院高次脳機能障害センター)

佐藤 睦子 著 (総合南東北病院神経心理学研究部門)

B5判 216頁 定価 5,250 円 (本体 5,000 円+税)

本書は神経心理学の基礎疾患としてもっとも重要な脳卒中を解説する「脳卒中学」、ないしは「神経症候学」の書物でもあり、その基礎疾患と症候学を理解するための書物である。

ある場面では言語聴覚士や作業療法士などのリハビリテーションスタッフを、またある場面では脳卒中の臨床を志す若手の内科医や神経内科医を念頭にまとめられており、幅広い医療従事者が神経心理学の基礎知識を理解するために役立つ絶好の書である。

<主要目次>

基本図譜 / I 章 神経心理学とは / II 章 神経心理学の背景因子 / III 章 主要症候と責任病巣 / IV 章 神経心理症候に随伴する諸症候 / V 章 神経心理学の評価 / VI 章 神経心理学を理解するための中枢神経系の解剖学 / VII 章 神経心理学の画像診断 / VIII 章 神経心理症候を呈する疾患 / IX 章 神経心理学の局在診断 / X 章 リハビリテーションと予後



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8 TEL 03-3816-2853 FAX 03-3816-2895
http://www3.vc-net.ne.jp/~shinkoh e-mail:shinkoh@viola.ocn.ne.jp