

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-一般-016)

平成 18 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 19 年 (2007) 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	
MS の臨床疫学・画像・HLA 解析	
1. 多発性硬化症 (MS) 発生率は上昇しているか —北海道十勝地区における 2001 年, 2006 年疫学調査より—	15
国立病院機構札幌南病院 菊地 誠志、他	
2. 多発性硬化症(MS)2004 年全国臨床疫学調査結果第 4 報 —MS 病像の緯度・出生年代による違いについての検討—	17
九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良 潤一、他	
3. 日本人多発性硬化症患者の画像所見と HLA との相関：連続 121 例の解析結果	19
九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良 潤一、他	
4. 多発性硬化症の磁気共鳴スペクトロスコピーによる経時的評価	21
東京理科大学理学部教養 太田 宏平、他	
5. 拡散テンソル画像、MR スペクトロスコピーを用いた多発性硬化症の画像解析	23
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 (神経内科) 梶 龍兒、他	
MS における AQP4 抗体の意義	
6. 抗 aquaporin4 抗体陽性多発性硬化症患者の臨床的特徴	25
千葉大学大学院医学研究院神経内科学 桑原 聡、他	
7. 臨床病型と抗 AQP4 抗体からみた日本人多発性硬化症の heterogeneity	27
九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良 潤一、他	
8. 連続 128 例の多発性硬化症患者での抗アクアポリン 4 抗体の検討	29
国立病院機構宇多野病院神経内科 田中 正美、他	
9. Neuromyelitis optica の脊髄病巣におけるアクアポリン 4 の欠落	31
東北大学大学院医学系研究科神経内科学 糸山 泰人、他	

10. 抗アクアポリン4抗体陽性患者血清IgGのAQP4発現培養細胞に及ぼす影響についての検討 33  
新潟大学脳研究所神経内科学  
田中 恵子、他

### MSの細胞性免疫

11. 多発性硬化症におけるCD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞に関する研究 ..... 35  
国立病院機構札幌南病院  
菊地 誠志、他
12. 多発性硬化症におけるCD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> double-negative T細胞の特徴 ..... 37  
新潟大学脳研究所神経内科学  
田中 恵子、他
13. 多発性硬化症患者髄液中に存在するCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞測定の臨床的意義 ..... 39  
金沢医科大学脳脊髄神経治療学神経内科学  
松井 真、他
14. ヒトのTh17細胞はCCR2陽性CCR5陰性の表現型を示す ..... 41  
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部  
山村 隆、他
15. 多発性硬化症におけるCD69陽性T細胞の診断および再発マーカーとしての有用性 ..... 43  
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
16. 末梢血樹状細胞分画検索ルーチン化の試み ..... 45  
金沢医科大学脳脊髄神経治療学神経内科学  
松井 真、他

### MSの病態解析:新しい角度から

17. 多発性硬化症における髄液中アンジオテンシンII濃度 ..... 47  
愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学  
三木 哲郎、他
18. *MxA* 遺伝子調節領域における一塩基変異の多発性硬化症に対する  
病理学的意義の検討<第2報> ..... 50  
札幌山の上病院神経内科  
千葉 進、他
19. 多発性硬化症における末梢神経脱髄 ..... 52  
千葉大学大学院医学研究院神経内科学  
桑原 聡、他

### MSの治療

20. 多発性硬化症の診断のもとにIFN-β治療を行い急性増悪を認めた7症例の臨床像解析 ..... 54  
東京大学医学部附属病院神経内科  
清水 潤、他

21. 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法 212 回の臨床的検討 .....	57
埼玉医科大学総合医療センター神経内科	
野村 恭一、他	
22. 3 椎体以上の脊髄病変をもつ多発性硬化症 (LCL-MS) 患者 3 例に対するリツキシマブの効果 60	
国立病院機構宇多野病院	
田中 正美、他	
<b>EAE を用いた病態解析</b>	
23. 実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態における複合型グングリオシドの関与について .....	62
近畿大学医学部神経内科	
楠 進、他	
24. 実験的自己免疫性脳脊髄炎に対するフリーラジカルスカベンジャーの効果の検討 .....	64
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	
佐古田 三郎、他	
25. 抗体および aptamer を用いた Midkine 阻害に基づく多発性硬化症の新規治療法開発 .....	66
名古屋大学環境医学研究所神経免疫	
錫村 明生、他	
<b>実験的脱髄モデル</b>	
26. インターフェロン $\gamma$ による神経細胞傷害の検討 .....	68
名古屋大学環境医学研究所神経免疫	
錫村 明生、他	
27. ウイルス性脱髄の新規動物モデルの開発 .....	70
金沢医科大学微生物学	
大原 義朗、他	
28. C57L/J 雄マウスは去勢によりタイラーウイルス誘導による脱髄疾患の感受性が増大し、 エストロゲンホルモン投与により疾患抵抗性を再獲得する .....	73
信州大学医学部保健学科生体情報検査学	
高 昌星、他	
29. レトロウイルスベクターを用いたマーカー遺伝子 GFP を導入した 脳脊髄炎惹起性 T 細胞の in vivo 解析 .....	77
国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部	
原 英夫、他	
<b>免疫機序を介する脊髄障害</b>	
30. アトピー性脊髄炎のサイトカインプロファイル .....	79
九州大学病院神経内科	
村井 弘之、他	
31. 若年性一側上肢筋萎縮症での髄液サイトカイン/ケモカインの 網羅的解析と治療による変化 .....	81
九州大学病院神経内科	
村井 弘之、他	

32. Brachial plexopathy に対する免疫療法の臨床的検討 ..... 83  
信州大学医学部内科 (脳神経内科・リウマチ・膠原病内科)  
池田 修一、他

### 自己免疫性脳炎の臨床病態

33. 急性散在性脳脊髄炎の疾患感受性遺伝子の検討 ..... 85  
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
34. 非ヘルペス性辺縁系脳炎～本邦例の検討 (第二報) ..... 88  
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
35. 多彩な中枢神経症状、ミオキミアに加え、浮腫を伴う末梢神経障害を合併した  
抗 VGKC 抗体陽性の 62 歳男性剖検例 ..... 90  
東京大学医学部附属病院神経内科  
清水 潤、他
36. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と  
tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態 ..... 94  
山口大学医学部生殖・発達・感染医科学  
古川 漸、他

### 脳炎・脳症の病像・病態

37. 神経 Sweet 病の病態に関する考察 — 神経 Behcet 病との関係について — ..... 99  
国立病院機構宮城病院臨床研究部  
久永 欣哉、他
38. 抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症の臨床スペクトラムの検討 ..... 102  
福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (2)  
米田 誠、他
39. 橋本脳症の特異症例の検討 ..... 104  
福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (2)  
米田 誠、他

### HAM の病態解析

40. HAM では CMV 特異的 CTL の頻度が高く、Foxp3 の発現が低下している ..... 106  
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
41. HAM 患者 HTLV-I 感染細胞における HTLV-I 産生に及ぼす  
インテグリン/リガンドシグナリングの検討 ..... 108  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学  
中村 龍文、他

42. HAM における dN/dS を用いた抗ウイルス CTL 淘汰圧の検出 .....	111
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属総合ウイルス病態制御研究センター 出雲 周二、他	

43. 高い HAM 発症率を示すイラン型 HTLV-1 Tax/Rex の機能解析 .....	113
金沢医科大学微生物学 大原 義朗、他	

44. HTLV-I 感染に伴う封入体筋炎の病態 .....	116
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属総合ウイルス病態制御研究センター 出雲 周二、他	

### MG の臨床病態

45. 重症筋無力症に合併する甲状腺癌の検討—頻度とその意義について .....	119
国立病院機構札幌南病院 菊地 誠志、他	

46. 眼筋型重症筋無力症の全身型移行因子の解析 .....	121
広島大学大学院脳神経内科学 郡山 達男、他	

47. 重症筋無力症における嚥下障害の分析 .....	125
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	

48. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の合併症の検討 .....	127
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 本村 政勝、他	

49. 小児重症筋無力症の病態に関する研究 .....	129
瀬川小児神経学クリニック 野村 芳子、他	

### MG の免疫シグナル

50. 胸腺腫における AIRE の発現について .....	132
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	

51. 重症筋無力症に対するタクロリムスの薬理的な作用 —サイトカインネットワークの視点から— .....	134
金沢大学保健管理センター 吉川 弘明、他	

52. 重症筋無力症における PD-1 シグナル .....	137
国立病院機構西多賀病院 小野寺 宏、他	

53. mAb35 のパラトープを認識するヒト抗体の作製 ..... 140  
藤井政雄記念病院  
荒賀 茂、他

#### MG の液性免疫機序

54. 抗 AP 抗体陽性重症筋無力症の臨床的特徴 ..... 142  
国立病院機構宇多野病院  
田中 正美、他

55. 抗 MuSK 抗体が神経筋伝達に及ぼす作用の検討 ..... 144  
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

56. 重症筋無力症における新規バイオマーカーの同定：  
抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体抗体の意義について ..... 146  
金沢大学保健管理センター  
吉川 弘明、他

57. 自己抗体の出現パターンによる重症筋無力症の分類 ..... 148  
慶應義塾大学医学部神経内科  
鈴木 則宏、他

#### 全国疫学調査報告

58. GBS 疫学調査：わが国における脱髄型、軸索型の頻度および臨床的特徴 ..... 150  
近畿大学医学部神経内科  
楠 進、他

59. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP) 全国調査第 2 報  
一経過および重症度を中心に一 ..... 152  
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

#### GBS の臨床免疫

60. 急性運動失調型ニューロパチーの位置付け ..... 154  
獨協医科大学神経内科  
結城 伸泰、他

61. 急性感覚性ニューロパチーの臨床像 ..... 157  
獨協医科大学神経内科  
結城 伸泰、他

62. GBS における CD1 遺伝子多型 ..... 160  
北里大学医学部神経内科学  
荻野 美恵子、他

63. *Campylobacter jejuni* リポオリゴ糖におけるガングリオシドエピトープの多様性 ..... 162  
山口大学大学院医学系研究科神経内科学  
神田 隆、他

64. 抗 GD1b 抗体単独陽性 GBS 血清の反応特異性と失調との相関 .....	165
近畿大学医学部神経内科	
楠 進、他	

#### 免疫性ニューロパチー・CIDP の病態

65. 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 .....	167
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	
神田 隆、他	

66. 免疫性ニューロパチーの補助診断における神経超音波検査の有用性に関する研究 .....	170
広島大学大学院脳神経内科学	
郡山 達男、他	

67. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における中枢神経系病変の検討 .....	174
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野 (神経内科)	
梶 龍兒、他	

68. 潜在的な中枢神経病変を合併した CIDP の特徴 .....	176
九州大学大学院医学研究院神経内科学	
村井弘之、他	

69. 難治性の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する シクロホスファミド大量静注+自己末梢血幹細胞移植療法 .....	179
信州大学医学部内科 (脳神経内科・リウマチ・膠原病内科)	
池田 修一、他	

#### 筋炎の病態

70. 炎症性筋疾患における chemokine およびその受容体の発現と病態形成との関連 .....	181
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	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	185
-------------------------	-----

Ⅳ. イラスト .....	207
---------------	-----



# I. 総括研究報告

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18年度はその2期目の第2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) 多発性硬化症 (MS) 2004年全国臨床疫学調査の解析をさらにすすめ、緯度と出生年代による日本人MSの病像の違いを検討し、北日本で出生し、現在も北日本に在住しているものでは、南日本で出生し南日本に在住しているものに比較して、通常型多発性硬化症 (CMS) が多く、BarkhofのMRI診断基準を満たす症例が多いことが明らかとなった。(2) 重症筋無力症 (MG) 2006年全国臨床疫学調査を行い、一次調査票と二次調査票の回収を終えた。(3) ギラン・バレー症候群 (GBS) の疫学調査を行い、わが国においては、欧米に比べて軸索型の頻度が有意に高いことが明らかとなった。(4) アトピー性脊髄炎の全国臨床疫学調査を開始した。

研究においては、以下のような研究成果があがった。(1) 抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体が3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する視神経脊髄型MS (OSMS) で高率に存在すること、本抗体陽性例と陰性例とで臨床検査所見が異なることが明らかとなった。またOSMS剖検例でAQP4が早期から選択的に脱落することが示された。本抗体はAQP4の水透過性を亢進させる可能性が示唆された。(2) 日本人MS患者の画像所見とHLAクラスII遺伝子多型との有意な相関が初めて明らかにされた。(3) 臓器特異的自己免疫疾患の発症に重要とされているIL-17を産生する細胞がMS末梢血CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>分画に増加していることが明らかとなった。(4) MS患者髄液で神経組織の修復を促すアンジオテンシンIIが有意に減少していることが初めて示された。(5) MS患者の一部にCIDPの診断基準を満たす症例が存在することが示された。中枢神経と末梢神経に共通するエピトープに対する自己免疫応答が生じると考えられた。(6) 中和抗体やRNA aptamerを用いてミッドカインを阻害することにより、実験的自己免疫性能脊髄炎 (EAE) 発症が抑制されることが明らかになり、新規治療法として期待される。(7) アトピー性脊髄炎の髄液プロフィールで、eotaxin, IL-4, IL-9, IL-13などのTh2サイトカインの上昇が見出された。(8) MGにおける嚥下障害は咽頭相・食道相の異常が主体で、silent aspirationの頻度が高いことが示された。(9) タクロリムスとプレドニゾン併用によりTh1細胞の抑制およびTr1細胞の活性化が惹起されることが証明された。(10) 抗AChR抗体陽性MGの約9%に、ヒト胎盤由来アルカリフォスファターゼに対する抗体が特異的に出現することが明らかとなり、MGの新しい抗体の発見として重要である。(11) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) の全国臨床疫学調査の解析をすすめ、緩徐進行型CIDPがADLの改善に乏しいことなどを明らかにした。(12) CIDPの33%に潜在的な中枢神経病変が存在し、このような例はむしろIVIGなどの免疫療法に対する反応性がよいことが明らかとなった。(13) 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のin vitroモデルを作成した。炎症性ニューロパチーの病態解明に大きく寄与する。(14) 封入体筋炎の一部にHTLV-I感染が関与しているケースがあることが明らかとなった。(15) 筋炎では、MCP-1, eotaxin, MIP-1 $\beta$ , IP-10の発現が亢進し、特にレセプター分子では多発筋炎でCCR3、皮膚筋炎でCCR5が重要ということが示された。

#### 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（脳神経内科・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教養），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（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学分野（神経内科）），神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学），菊地誠志（国立病院機構札幌南病院），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（札幌山の上病院神経内科），中村龍文（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学），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認知症研究部），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（福井大学医学部病態制御医学講座内科学（2））

#### 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展開医療科学講座），佐古田三郎（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学），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（立教大学社会学部社会学科），三木哲郎（愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学）

#### A. 研究目的

本研究班では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，自己免疫性脳炎，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・画像・HLA 解析：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」により、近年、我が国において MS 患者が増加していることが確認された。菊地 (札幌南病院) らは、北海道十勝地区 (人口 36 万人) における MS 疫学調査を 2001 年と 2006 年の 2 回にわたり実施し、同地区における MS 有病率 (人口 10 万人あたり) が 2001 年の 8.6 から 2006 年の 13.1 へと著明に増加していることを明らかにした。発病率は、1990 年以降は 0.7 人/10 万人/年とそれ以前 (0.15 人) に比べ著明に増加しており、有病率増加の原因と考えられた。吉良 (九大) らは、多発性硬化症 2004 年全国臨床疫学調査票を用いて、緯度と出生年代による日本人 MS の病像の違いを検討した。その結果、北日本 (北緯 37 度以北) で出生し、現在も北日本に在住

しているものでは、南日本で出生し南日本に在住しているものに比較して、通常型多発性硬化症 (CMS) が多く、Barkhof の MRI 診断基準を満たす症例が多いことが明らかとなった。その傾向は出生年代が若いほどより顕著であり、日本人 MS の病像は緯度と出生年代により異なる可能性が示唆された。吉良 (九大) らは、九大神経内科で 1987 年から 2006 年までに精査された MS 患者 121 例の画像所見と HLA との相関について解析を行った。3 椎体以上の長大な脊髄病巣 (LESCLs) を伴う視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) は DPB1\*0501 と正の相関を示し、高度な視神経炎と横断性脊髄炎を呈し重症化する頻度が高かった。また LESCLs を伴う CMS も伴わない CMS に比べ、EDSS が高値で 2 次進行型への移行が有意に多くみられたが、DRB1 や DPB1 との関連は認めなかった。Barkhof の MRI 診断基準を満たさず、LESCLs も伴わない、MRI 病巣が最も少ない MS 群は DRB1\*0405 と正の相関を示した。太田 (東京理科大) らは、MS 患者の磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy; MRS) で得られる *N*-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比 (NAA/Cr) を経時的に測定し、NAA/Cr の低下が EDSS の悪化と負の相関にあることを明らかにした。MRS が MS の機能予後の推定に有用であると考えられた。また梶 (徳島大) らは、MS 脳では拡散テンソル画像 (DTI) による ADC (apparent diffusion coefficient) が低下 (浮腫を反映) し、FA (fractional anisotropy) も低下 (神経線維の破壊) していることを明らかにした。また、Tractography では白質路の神経線維の connectivity の脆弱性が指摘された。通常の MRI 撮像に加え、MRS や DTI

による撮像が MS の病態把握やモニタリングに有用であることが示唆された。

MS における AQP4 抗体の意義：桑原（千葉大）らは、ELISA 法による抗 AQP4 抗体の測定系を確立した。従来は間接蛍光抗体法のみにより測定されてきた抗 AQP4 抗体の測定が、今後は ELISA 法により一度に大量かつ簡便に、また定量的に測定できる可能性がある。吉良（九大）らは、MS 113 例の抗 AQP4 抗体を測定し、臨床病型と諸検査所見との関連を解析した。その結果、抗 AQP4 抗体陽性の MS の LESCLs は上位から中位胸髄を主座に中心灰白質に限局するのに対し、抗体陰性 OSMS の LESCLs は頸髄から中位胸髄の中心灰白質から白質に拡大、また抗体陰性の CMS の LESCLs は頸髄に分布し再発期は灰白質に、寛解期には白質に限局することが明らかとなった。また、日本人 MS には LESCLs を有するも抗体陰性の OSMS が存在することが明らかとなった。田中（宇多野病院）らは、MS 連続 128 例において抗 AQP4 抗体を測定し、抗体陽性群と陰性群の比較検討を行った。その結果、3 椎体以上の脊髄病変を有する 45 例中 25 例（男性 2 例、女性 23 例）で抗体陽性であった。抗体陽性群は陰性群に比べ、失明の割合が有意に高く ( $p<0.001$ )、年間再発頻度も有意に高かった ( $3.64$  vs  $1.39$ ;  $p<0.0005$ )。また、発症から 5 年以上経過しても、症状が視神経と脊髄に限局し、抗体陰性で 3 椎体以上の脊髄病変がない機能的予後が良好な一群が存在することも明らかとなった。糸山（東北大）らは、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) の脊髄病巣における AQP4、GFAP、MBP の発現を検討した。急性活動期の NMO 病巣では AQP4

の欠落がみられ、正常対照や MS 病巣での発現と対照的であった。また、MBP の発現が比較的保たれているにもかかわらず GFAP の発現が低下しており、NMO 病巣では抗 AQP4 抗体を介するグリア細胞の障害が生じていることが示唆された。田中（新潟大）らは、AQP4 を発現させた HEK293 細胞を用いて、抗 AQP4 IgG 抗体が AQP4 分子に与える影響を検討した。その結果、抗 AQP4 IgG 抗体が AQP4 の水透過性を亢進させる可能性が示唆された。

MS の細胞性免疫：関節リウマチや Wegener 肉芽腫などの自己免疫疾患では、IFN- $\gamma$  を大量に産生する CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞が患者末梢血で増加していることが指摘されている。菊地（札幌南病院）らは、MS 患者末梢血でも CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞が増加し、しかも健常者に比べ有意に IFN- $\gamma$  の産生率が高いことを明らかにした。CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞が病態の増悪に関与している可能性が考えられ、同細胞を標的とした治療法開発につながる可能性がある。IL-17 産生 CD4<sup>+</sup> T 細胞 (Th17 細胞) はマウスで同定され、臓器特異的自己免疫疾患の発症に重要な細胞と考えられているが、ヒトでの役割は明らかではない。田中（新潟大）らは、MS 患者末梢血の CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> double-negative T 細胞分画で IL-17 産生細胞が増加していることを明らかにした。また山村（精神・神経センター）らは、ケモカイン受容体の発現を検討し、ヒト Th17 細胞が CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>-</sup> memory T 細胞として分離・同定できることを初めて明らかにした。今後、MS における Th17 細胞の解析が期待される。松井（金沢医大）らは、MS 患者髄液中の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞の存在率が 3 ヶ月以内に起こる再発と関連していること

を明らかにした。同細胞が活性化細胞なのか、あるいは制御性細胞なのか、Foxp3 遺伝子産物の有無などを用いた今後の解析が期待される。松尾（長崎神経医療センター）らは、MS 患者末梢血では CD69<sup>+</sup> T 細胞が再発期に増加していることを明らかにした。さらに再発期 CD69<sup>+</sup> T 細胞は MBP83-99 刺激により減少した。CD69<sup>+</sup> T 細胞の動態は、MS 再発の指標となる可能性がある。松井（金沢医大）らは、ヒト末梢血樹状細胞（dendritic cell; DC）が CD123、CD11c、HLA-DR 抗原により myeloid DC と plasmacytoid DC に分類・同定できることを明らかにした。MS や中枢神経感染症の病態解析に有用と考えられた。

MS の病態解析：三木（愛媛大）らは、MS 髄液ではアンジオテンシンⅡ濃度が低下していることを見出し、MS 病態にレニン-アンジオテンシン系が関与していることを明らかにした。千葉（札幌医大）らは、MS 患者の MxA 遺伝子調節領域の SNP を解析し、MS では MxA の過剰発現に関与する nt-88T と nt-123A が高頻度であることを明らかにした。MxA の高発現が MS の危険因子である可能性があり、その発現制御が MS の治療標的になる可能性が考えられた。桑原（千葉大）らは、54 例の MS 患者の内、6%に CIDP の基準を満たす多巣性脱髄所見を認めることを明らかにした。MS 患者の一部では、経過中に中枢髄鞘と末梢髄鞘に共通するエピトープに対する自己免疫応答が生じている可能性が考えられた。

MS の治療：清水（東大）らは、IFN-β 使用後に予想できない急性増悪を生じた7例を報告した。1例は後にシェーグレン症候群が判明し、6例は視神経炎と3椎体以上の脊髄病変を有する

MS であった。多数例での検討により、IFN-β 使用により症状増悪を認める一群の特徴を明らかにすることが急務である。野村（埼玉医大）らは、各種の免疫性神経疾患に対する血液浄化療法の有効性と安全性について検討した。その結果、血液浄化療法は施行初期の血圧低下（28%）に留意すれば安全な治療法であり、しかも有効率は、MG 80%、GBS 80%、MS 75%、CIDP 33%、ADEM 100%と有効性の高い治療法であることが示された。斎田（宇多野病院）らは、抗 AQP4 抗体陽性で3椎体以上の脊髄病変を有する難治性 MS3 例に対してリツキシマブ投与（B 細胞除去療法）を行い、再発頻度が減少したことを報告した。少数例での検討であり、安全性・有効性を検討するには更なる症例の蓄積が必要である。

EAE を用いた病態解析：楠（近畿大）らは、ガングリオシド合成酵素欠損マウスでは、EAE 発症が遅延することを明らかにした。複合型ガングリオシドが活性型細胞障害性 T リンパ球の血液脳関門透過性や髄鞘への接着に関与することで、EAE 発症を制御している可能性が考えられた。佐古田（阪大）らは、活性酸素種スカベンジャーであるエダラボン投与により、EAE の重症度が改善することを明らかにした。サイトカインやケモカインの産生を抑制することで、中枢神経系への炎症細胞浸潤が抑制される可能性が示唆された。錫村（名大）らは、中和抗体や RNA aptamer を用いて midkine (MK) 阻害を行うことで、EAE 発症が抑制できることを明らかにした。MK 抑制は MS をはじめとする自己免疫疾患の新たな治療法として期待される。

実験的脱髄モデル：錫村（名大）らは、IFN-γ が dendritic beading 形成、

ATP 産生障害などの神経細胞機能不全を誘導することを明らかにした。MS 病巣内で産生される IFN- $\gamma$ が神経細胞変性に関与している可能性があり、新たな治療標的として期待される。大原（金沢医大）らは、Theiler ウイルス慢性亜群 DA 株の Leader 蛋白の 57 番セリンをプロリンに置換した変異ウイルス DALpro 作成し、DALpro を SJL/J マウス脳内に接種することで、組織破壊性の強い壊死病変が形成されることを明らかにした。DALpro の実験系は、組織破壊性の強い脱髄性疾患の病態解析に有用である可能性が考えられた。高（信州大）らは、C57L/J 雄マウスは去勢により Theiler ウイルス誘導による脱髄疾患の感受性が増大し、エストロゲンホルモン投与により疾患抵抗性を再獲得することを明らかにした。エストロゲンが NF $\kappa$ -B の機能を抑制することで、ウイルスの複製や初期の炎症反応を抑制している可能性が考えられた。原（国立長寿医療センター）らは MOG ペプチド 35-55 特異的 CD4<sup>+</sup>Th1 T 細胞クローンを C57BL/6 マウスにトランスファーすることにより、脱髄性脳炎惹起性 T 細胞が慢性期 EAE の病変に存続することを示した。

## (2) アトピー性脊髄炎とその関連疾患

村井（九大）らは、アトピー性脊髄炎では eotaxin など Th2 関連サイトカインが髄液中で上昇していることを明らかにし、これらが中枢神経系の好酸球性炎症に関与している可能性を指摘した。また同時に、Th1 関連サイトカインも上昇しており、病態の慢性・遷延化に関与している可能性が考えられた。また村井（九大）らは、若年性一側性上肢筋萎縮症の髄液では、IFN- $\gamma$ と MIP-1 $\beta$ が上昇して

おり、血漿交換療法後の症状改善に伴い低下することを明らかにした。若年性一側性上肢筋萎縮症の病態には、物理学的機序に加え炎症機転が関与している可能性が考えられた。池田（信州大）らは、画像と神経生理学的検査で神経根から腕神経叢の病変が確認され brachial plexopathy では、免疫療法（IVIg/副腎皮質ステロイドパルス療法）が筋力低下に対して有効であったことを報告した。神経痛先行の有無にかかわらず免疫療法は有効であり、画像上あるいは電気生理学的に brachial plexopathy と考えられる症例には、免疫療法は積極的に考慮すべき治療法である可能性が考えられた。病態解明と治療効果発現機序の解明が期待される。

## (3) 免疫性脳炎

原（九大）らは、ADEM の臨床像の検討と疾患感受性遺伝子の解析を多施設共同で行った。ADEM24 例を集積し、CTLA4 遺伝子の一塩基多型について相関解析を行ったが、有意な差異はなく、臨床像の相違も認められなかった。納（鹿児島大）らは、非ヘルペス性辺縁系脳炎の臨床像の解析を行った。抗 VGKC 抗体強陽性例が 21%で認められ、亜急性の経過をたどる、髄液変化が軽度、再発例が存在するなど、本抗体陰性例とは独立した疾患である可能性が考えられた。清水（東大）らは、抗 VGKC 抗体の出現とともに多彩な中枢症状、ミオキミア、末梢神経障害を呈した剖検例を報告し、本抗体を含む種々の免疫異常が病態に関与する病態の存在を呈示した。古川（山口大）らは、非ヘルペス性辺縁系脳炎の血液脳関門 (BBB) 機能を MMP-9 と TIMP-1 の動態で解析したところ、本症では MMP-9 と TIMP-1 の両方が高値であ

り、BBBの機能低下および防御反応の存在が示唆された。久永（宮城病院）らは、神経Sweet病の病態解析を、神経ベーチェット病との比較において検討した。両者には多くの共通点があるが、後者が血管炎を伴い遷延化するのに対し、前者は血管炎を欠き、HLA-B54, Cw1が関連して出現するTリンパ球が炎症の早期終焉に関与することが示唆された。米田（福井大）らは抗NAE抗体陽性橋本脳症の臨床スペクトラムを検討、同抗体が橋本脳症の50%に陽性となること、急性脳症型や精神病型が多いが、辺縁系脳炎、CJD様病型なども存在し、広いスペクトラムを有することを明らかにした。

#### (4) HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)

納（鹿児島大）らは、HAMではHTLV-IのみならずCMV特異的CTLの頻度が高く、Foxp3の発現が低下していることを見出した。Foxp3の発現低下がこれらのウイルスに対するCTL反応の異常に関与している可能性が示唆された。中村（長崎大）らはHTLV-I感染T細胞株におけるGTP結合型RacおよびCD42の活性化を証明し、これがウイルスの効率のよいcell to cell spreadを惹起する可能性を示した。出雲（鹿大）らは生体内でHTLV-I特異的CTLがHTLV-Iウイルスに対して正の淘汰圧を与えていることをdN/dSを用いて証明した。大原（金沢医大）らはイラン型HTLV-IのTaxおよびRexの機能解析を行った。イラン型Taxは、LTR/NfκB活性化能が高く、その結果Tax量の上昇から発症リスクが高まると考えられた。出雲（鹿児島大）らは、HTLV-I感染に伴う封入体筋炎の病態について検討した。全例炎症細胞浸潤、rimmed vacuoleを認め、proviral DNA

をhelper inducer T cellに証明し得た。封入体筋炎の一部にHTLV-I感染が関与していることが明らかとなった。

#### (5) 重症筋無力症 (MG)

臨床病態：菊地（札幌南病院）らはMGに合併する甲状腺癌の頻度が5.5%と高頻度であること、その組織型は乳頭腺癌が多いことを報告した。郡山（広島大）らは眼筋型MGの全身型移行因子を検討した結果、抗AChR抗体が陽性である、かつ誘発筋電図における反復刺激試験での異常所見が2筋以上で陽性である、という因子が重要であることを示した。水澤（東京医科歯科大）らは、MGにおける嚥下障害を分析した。その結果MGでは口腔相は良好であったが、咽頭相・食道相の異常が認められ、嘔吐反射や咳反射消失例や誤嚥を自覚しない例が存在することを示した。本村（長崎大）らはMGの合併症と各種自己抗体の出現を、抗AChR抗体陽性MGと抗MuSK抗体陽性MGとで検討した。その結果、MGの6.8%にバセドウ病が合併したが、抗MuSK抗体陽性MGでは1例もなく、バセドウ病が合併が非常に少ないことが明らかとなった。野村（瀬川小児神経学クリニック）らは小児MGの病態と治療効果を解析し、潜在性全身型MGは6歳未満発症例に多いこと、ステロイド薬の開始は発症後早期である方がより効果的であることが示された。村井（九大）らはMG全国臨床疫学調査の一次調査を終了し、二次調査の解析に着手した。

MGの免疫シグナル：藤井（名古屋市大）らは、胸腺腫におけるAIRE (Autoimmune regulatory element) を測定したところ、正常胸腺に比較して低値であったが、MG群では高値



であり、MGの自己抗体はAIREとは無関係の機序で産生されている可能性が示唆された。吉川（金沢大）らは、サイトカインネットワークの視点よりMGに対するタクロリムス等の薬理学的作用を検討した。タクロリムスとプレドニゾロンの併用により、Th1細胞の抑制およびTr1細胞の活性化が惹起されることを証明した。小野寺（西多賀病院）らは抗体産生を負に制御する細胞間情報伝達系のPD-1 (Programmed cell death 1) を介する系についてMG末梢血で解析し、MGにおいてPD-1陽性CD8陽性T細胞が減少していることを明らかにした。荒賀（藤井政雄記念病院）らは抗AChR抗体を認識する抗idiotypic抗体を作製してきたが、その親和性をあげる目的でラットでのMG惹起性が報告されているmAb35のパラトープを認識するヒト抗体の作製を行った。

MGの液性免疫機序：田中（宇多野病院）らは、ヒト胎盤由来アルカリフォスファターゼ（AP）に対する抗体の測定を行った。この抗体は抗AChR抗体陽性MGの約9%に特異的に認められ、眼筋型が含まれない、重症例が多いなどの特徴を有していることを明らかにした。MGの新規抗体として注目される。松尾（長崎神経医療センター）らは抗MuSK抗体を吸収したIgGをマウスにパッシブトランスファーしても神経筋伝達障害が成立することなどよりMGの成立には抗MuSK抗体以外の要因があることを証明した。吉川（金沢大）らはMGにおける新規バイオマーカーとして抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体（DHPR）抗体の解析を行った。その結果、本抗体陽性例は全例胸腺腫合併MGであり、抗AChR抗体や抗リアノジン抗体も陽性を示した。

鈴木（慶應大）らは電位依存性Kチャンネルの $\alpha$ サブユニットの1つであるKv1.4に対する自己抗体を同定し、自己抗体の出現パターンによるMGの分類を試みた。

#### (6) ギラン・バレー症候群とフィッシャー症候群 (GBS/FS)

楠（近畿大）らは、GBSの疫学調査を行い、集積された221例の解析を行った。その結果、わが国におけるAIDPは46%、AMANは16%であり、欧米に比べてAMANの頻度が有意に高いことが明らかとなった。結城（獨協医大）らは急性運動失調型ニューロパチー（AAN）の位置づけを検討した。AANは若干の臨床的差異を除けば急性感覚性ニューロパチー（ASAN）との類似性が高く、連続性のある疾患と考えられた。また、急性感覚性ニューロパチーの臨床像を検討したところ、上気道感染が先行し、自己免疫学的機序の関与が推測されたが、抗ガングリオシド抗体との関連は見られなかった。荻野（北里大）らはGBSにおけるCD1遺伝子多型を検討したが、その発現頻度にGBS群と健常対照群で有意差は認められなかった。神田（山口大）らはGBSを惹起しやすい*C. jejuni*菌の特徴として、リポオリゴ糖（LOS）におけるガングリオシドエピトープの多様性という視点から解析を行った。その結果GM1・GD1a様LOS以外のものは明らかにできなかったが、これら以外のガングリオシドエピトープがGBSに関与している可能性も示唆された。楠（近畿大）らは抗GD1b抗体単独陽性GBSにおいて血清の反応特異性と失調との相関を検討した。失調例は17例中9例であり、シアル酸を2個以上もつガングリオシドとの複合体で抗体活性が減少したこと

より、失調と関連する GD1b 抗体の反応性は糖鎖の三次元構造の変化に影響を受けやすいことが示唆された。

#### (7) 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) と免疫性ニューロパチー

祖父江 (名古屋大) らは、CIDP の全国疫学調査の経過報告を行った。発症から症状のピークまでの期間が長期にわたる、いわゆる *slowly progressive type* において ADL 改善が乏しい傾向を示すことが明らかとなった。梶 (徳島大) らは CIDP における中枢神経系病変を画像的に検討した。CIDP 5 例中頭部 MRI で脱髄病変を認めたのは 1 例のみで、脊髄 MRI で萎縮を含めた異常所見を認めたものはなかった。村井 (九大) らは CIDP における潜在的な中枢神経病変について誘発電位検査を含めて検討した。潜在的な中枢神経病変は 33% に認められ、男性に多く、重症度が低く、IVIG の反応性が良好であることを示した。池田 (信州大) らは難治性 CIDP に対し、シクロホスファミド大量静注 + 自己末梢血幹細胞移植療法を試み、部分的な改善を認めたが、適応につき十分に勘案することが必要であることが示唆された。郡山 (広島大) らは免疫性ニューロパチーの補助診断として神経超音波検査の有用性を検討し、解剖学的変化の精査目的として有用であることを明らかにした。神田 (山口大) らは炎症性ニューロパチーの病態に大きくかわる血液神経関門 (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、*in vitro* BNB モデルを確立し、その細胞学的特徴を検討したところ、BBB で発現しているトランスポーターや *tight junction* 構成分子の発現が見られることが明らかとなった。

#### (8) 筋炎

祖父江 (名大) らは炎症性筋疾患におけるケモカインおよびその受容体の発現を解析し、MCP-1, eotaxin, MIP-1 $\beta$ , IP-10 等が炎症と相関することを示した。また、免疫染色より多発筋炎では CCR3 が、皮膚筋炎では CCR5 が重要と考えられた。

### C. 結論

- ①多発性硬化症 2004 年全国臨床疫学調査の解析をさらにすすめ、緯度と出生年代による日本人 MS の病像の違いを検討し、北日本で出生し、現在も北日本に在住しているものでは、南日本で出生し南日本に在住しているものに比較して、通常型多発性硬化症 (CMS) が多く、Barkhof の MRI 診断基準を満たす症例が多いことが明らかとなった。
- ②抗 AQP4 抗体が 3 椎体以上の長大な脊髄病巣を有する視神経脊髄型 MS (OSMS) で高率に存在すること、本抗体陽性例と陰性例とで臨床検査所見が異なることが明らかとなった。また OSMS 剖検例で AQP4 が早期から選択的に脱落することが示された。本抗体は AQP4 の水透過性を亢進させる可能性が示唆された。
- ③日本人 MS 患者の画像所見と HLA クラス II 遺伝子多型との有意な相関が初めて明らかにされた。
- ④臓器特異的自己免疫疾患の発症に重要とされている IL-17 を産生する細胞が MS 末梢血 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> 分面に増加していることが明らかとなった。
- ⑤MS 患者髄液で神経組織の修復を促すアンジオテンシン II が有意に減少していることが初めて示された。
- ⑥MS 患者の一部に CIDP の診断基準を満たす症例が存在することが示された。中枢神経と末梢神経に共通するエピトープに対する自己免疫応答

が生じると考えられた。

⑦中和抗体や RNA aptamer を用いてミッドカインを阻害することにより、実験的自己免疫性能脊髄炎 (EAE) 発症が抑制されることが明らかになり、新規治療法として期待される。

⑧アトピー性脊髄炎の全国臨床疫学調査を開始した。

⑨アトピー性脊髄炎の髄液プロフィールで、eotaxin, IL-4, IL-9, IL-13 などの Th2 サイトカインの上昇が見出された。

⑩重症筋無力症 2006 年全国臨床疫学調査を行い、一次調査票と二次調査票の回収を終えた。

⑪MG における嚥下障害は咽頭相・食道相の異常が主体であり、silent aspiration の頻度が高いことが明らかとなった。

⑫タクロリムスとプレドニゾン併用により Th1 細胞の抑制および Tr1 細胞の活性化が惹起されることが証明された。

⑬抗 AChR 抗体陽性 MG の約 9% に、ヒト胎盤由来アルカリフォスファターゼに対する抗体が特異的に出現することが明らかとなり、MG の新しい抗体の発見として重要である。

⑭ギラン・バレー症候群の疫学調査を行い、わが国においては、欧米に比べて軸索型の頻度が有意に高いことが明らかとなった。

⑮CIDP の全国臨床疫学調査の解析をすすめる、緩徐進行型 CIDP が ADL の改善に乏しいことなどを明らかにした。

⑯CIDP の 33% に潜在的な中枢神経病変が存在し、このような例はむしろ IVIG などの免疫療法に対する反応性がよいことが明らかとなった。

⑰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 の in vitro モデルを作成

した。炎症性ニューロパチーの病態解明に大きく寄与する。

⑱封入体筋炎の一部に HTLV-I 感染が関与しているケースがあることが明らかとなった。

⑲筋炎では、MCP-1, eotaxin, MIP-1 $\beta$ , IP-10 の発現が亢進し、特にレセプター分子では多発筋炎で CCR3, 皮膚筋炎で CCR5 が重要ということが示された。

#### 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

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告