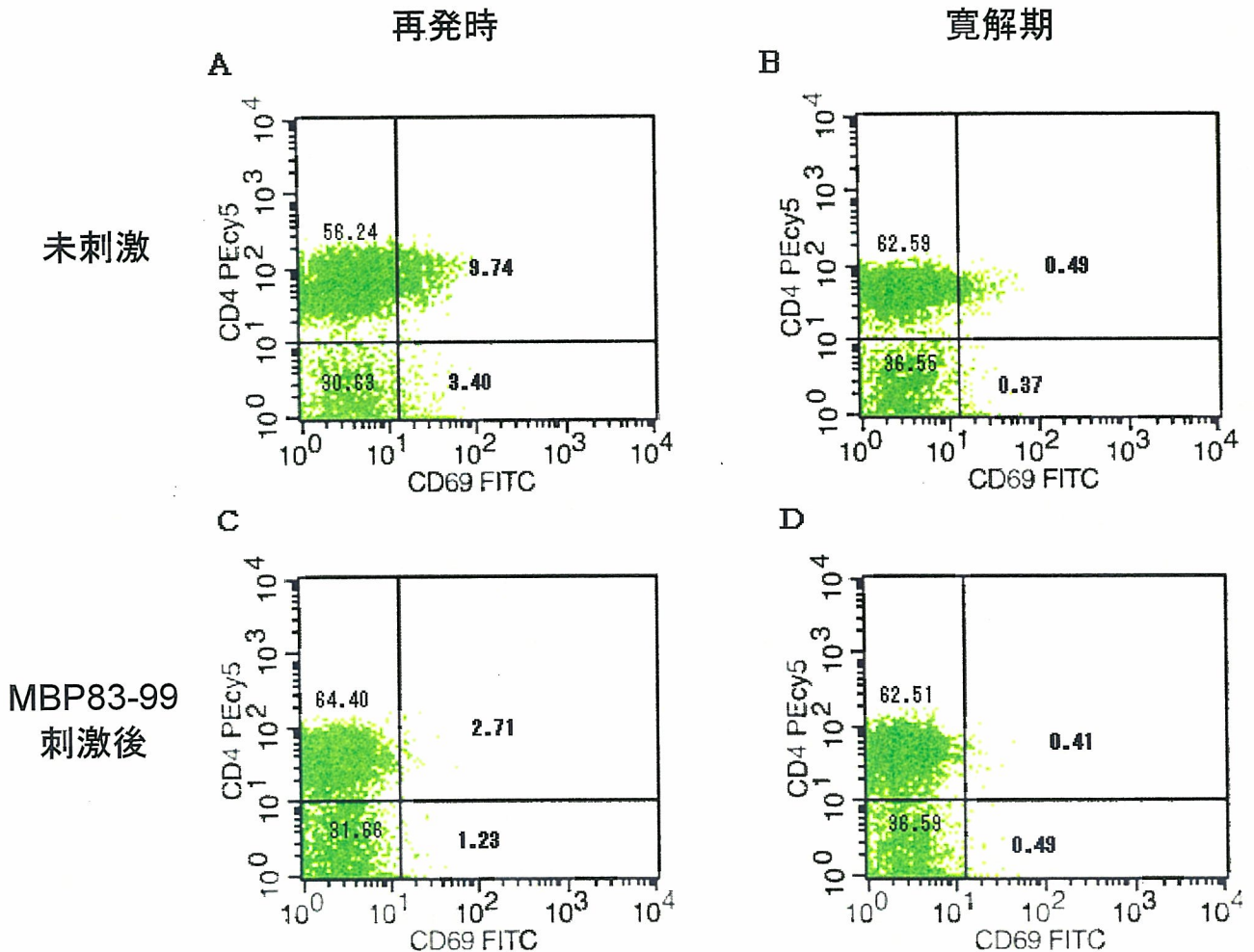


多発性硬化症におけるCD69陽性T細胞の 診断および再発マーカーとしての有用性

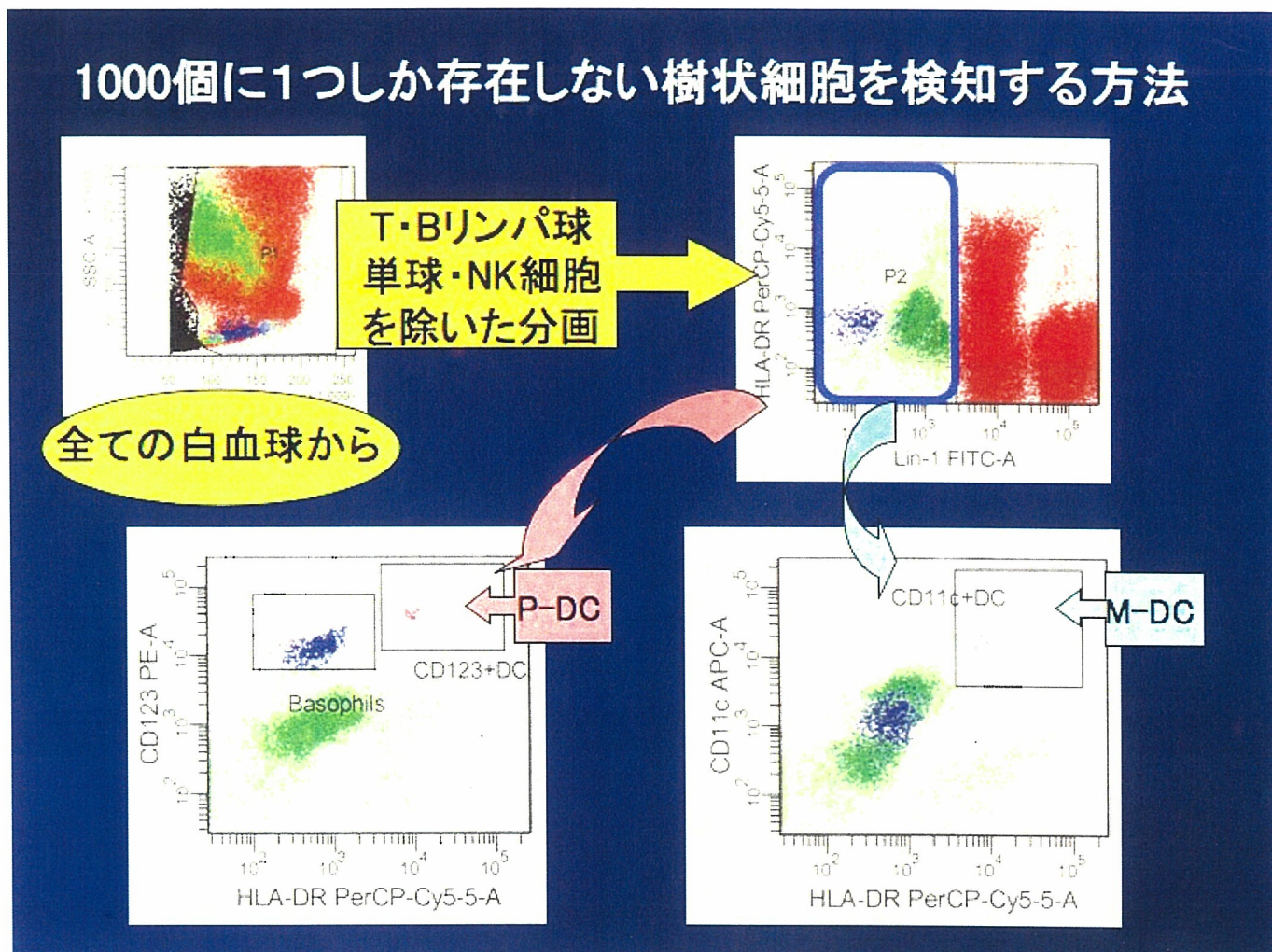
MS患者の再発時、寛解期におけるCD69陽性細胞の頻度



1. 同一のMS患者において、再発時(A)では寛解期(B)に比してCD4+CD69+T細胞の増加がみられた。
2. MBP83-99で刺激した再発時由来(C)、寛解期由来(D)のT細胞を未刺激状態と比較すると、再発時にCD4+CD69+T細胞の減少が認められた。
3. 寛解期にはMBP83-99刺激によるCD4+CD69+T細胞の抑制を認めなかった。

末梢血樹状細胞分画検索ルーチン化の試み

1000個に1つしか存在しない樹状細胞を検知する方法

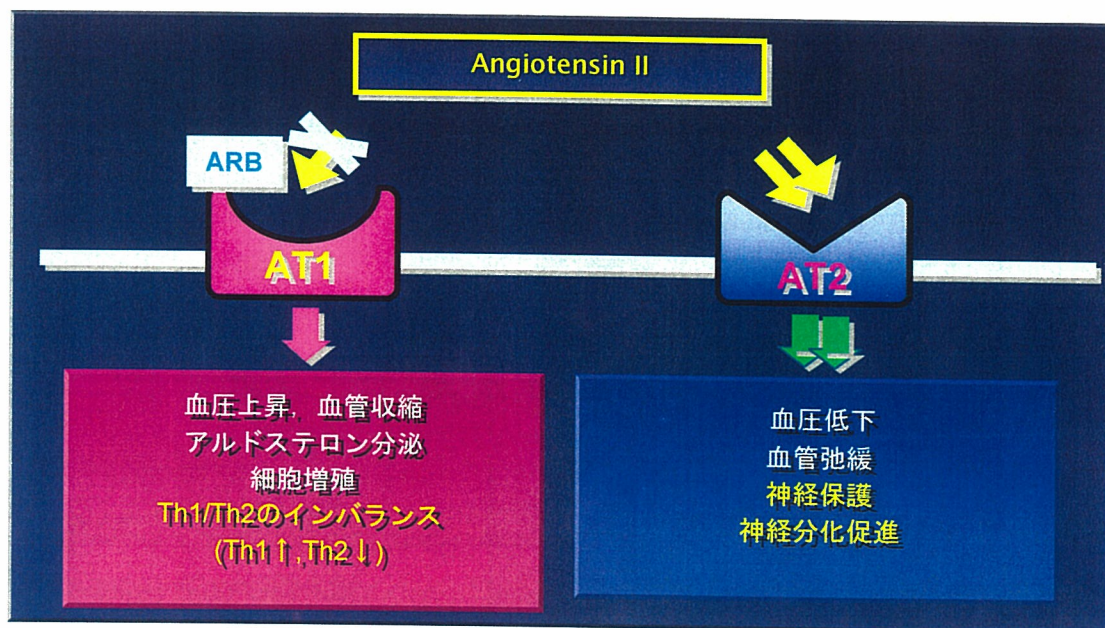
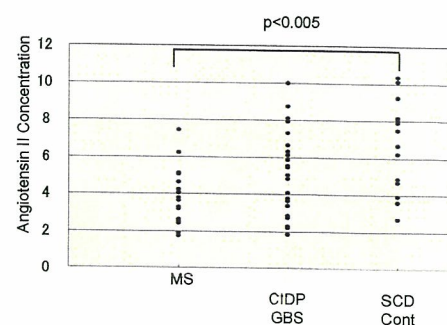


解説

1. 樹状細胞は免疫応答の司令塔であるため、免疫性神経疾患や神経感染症の病態を把握するためには重要な手がかりとなる。
2. 樹状細胞には様々な機能を備えたものが存在する。
3. 樹状細胞は白血球1000個について1個程度存在する稀少な細胞であるが、研究の進歩により、フローサイトメトリーで信頼性のあるデータを供給できるようになった。

多発性硬化症における髄液中のアンジオテンシンII濃度

	MS(n=21)	inflammatory neuropathies(n=23)		OND(n=15)	
		CIDP(n=15)	GBS(n=8)	SCD(n=9)	normal control(n=6)
age	39.9 (range:15-68)	51.3 (range:16-78)		47.9(range:24-77)	
female	16	5	5	10	
male	5	18	18	5	
OSMS	6				
conventional MS	15				
relapsing remitting	20				
primary progressive	1				
duration of MS (months)	36.0 (range:1-120)				
mean EDSS score at lumbar puncture ±SD	4.3±2.6				
CSF Ang II (pg/ml)					
mean	3.79	5.13		6.77	
SD	1.54	2.27		2.39	
range	1.73-7.42	1.80-9.98		2.67-10.34	



解 説

1. 髄液中Ang IIは、MS群で有意に低下していたことから、Ang IIがMSの病態に関与している可能性が示唆された。
2. MSにおいて、ARB投与などによるAT2の選択的刺激が神経修復機能改善をもたらし、MS治療の一助となる可能性がある。

多発性硬化症におけるMxA調節領域の一塩基変異および機能的解析

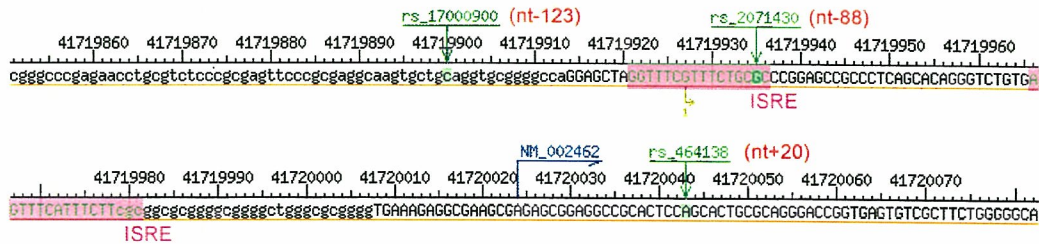


図1 MxA調節領域における一塩基変異

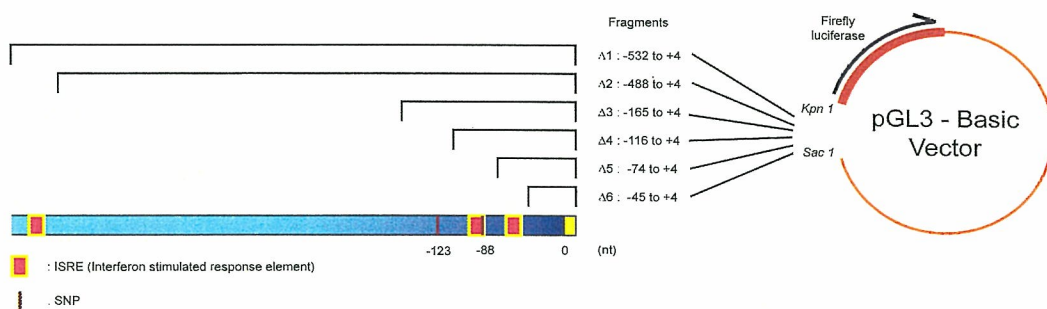


図2 調節領域の増幅とベクターへの挿入

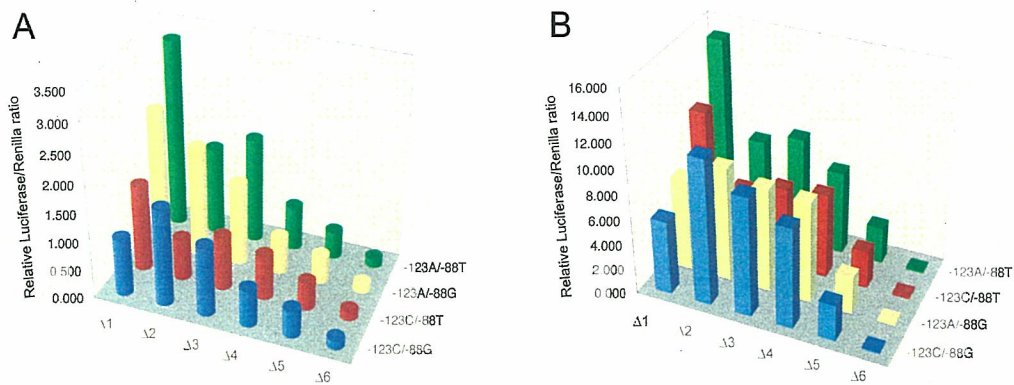


図3 ハプロタイプ別の発現量 (A: インターフェロン未添加、B: インターフェロン添加)

解説

1. MxA調節領域には一塩基変異が認められ(図1)、多発性硬化症ではnt-88/nt-123=T/Aのハプロタイプが多く観察された。
2. 調節領域の機能解析では(図2/3)上記の多発性硬化症に多く認められるハプロタイプで発現増強が認められた。Nt-123とnt-88はそれぞれインターフェロンの非存在/存在下でそれぞれ調節の主体をなしていると考えられた。
3. MxAは多発性硬化症の遺伝学的/病理学的因子である可能性が示唆された。

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

症例	1	2	3	4	6	7
発症年齢 (Y) / 性	29/F	54/F	56/F	18/M	52/F	41/F
発症～IFN投与 (Y)	10	0.5	36	1	10	0.8
<u>IFN-β 使用前</u>						
視神経炎	+ (*)	+	+ (*)	+	+ (*)	+
脊髄病変	+ (**)	-	+ (**)	+ (**)	+ (**)	+
視神経脊髄以外の 中枢病変	大脳白質 中脳	大脳白質 SIADH	吃逆で発症 大脳白質	-	+	SIADH
その他	抗核抗体 陽性	薬剤過敏症 抗SS-A/B 抗体陽性	薬剤過敏症 (IFN-β)		バセドウ病 の家族歴	薬剤過敏症 抗TPO抗体 陽性
IFN投与後増悪まで (D)	2	45	53	22	60	23
増悪巣	胸髄 視神経	視神経 脳幹 頸胸髄	頸胸髄	胸髄 大脳	頸髄	頸胸髄
増悪症状	視力低下 対麻痺	失明 四肢麻痺 呼吸不全	対麻痺	片麻痺	髄膜炎 四肢麻痺	髄膜炎 対麻痺
<u>IFN-β 使用后</u>						
視神経炎	+ (*)	+ (*)	+ (*)	+	+ (*)	+
脊髄病変	+ (**)	+ (**)	+ (**)	+ (**)	+ (**)	+ (**)
EDSS変化	5.5→7.5	6.5→9.5	6.5→9.0	3.0→7.5	5.0→9.0	4.0→9.0
現在のEDSS	4.5	9.5	8.5	3	9.5	9

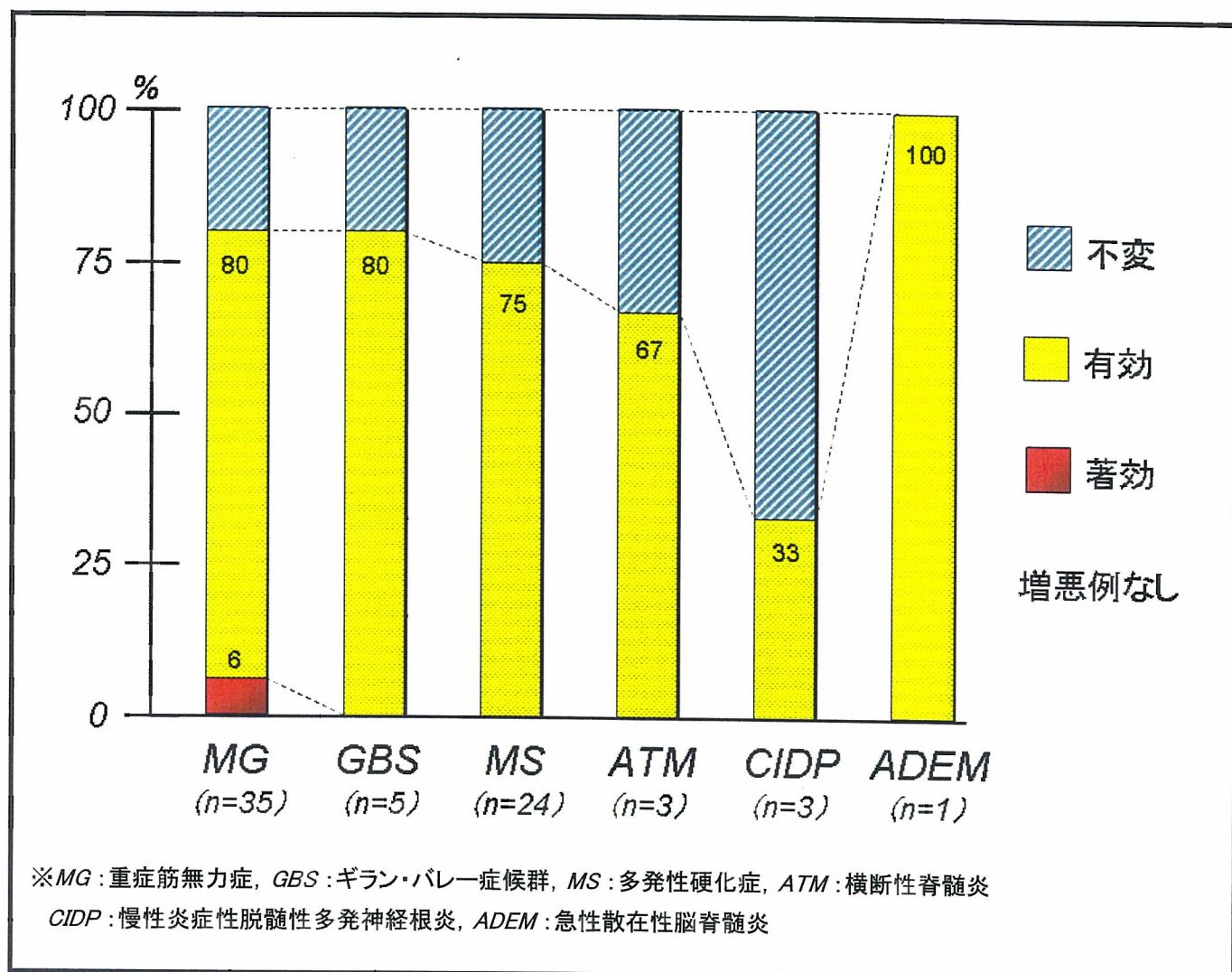
* 失明

** 連続する3椎体以上の脊髄病変

解説

1. 主治医の判断で予想できない症状増悪を呈した症例の臨床像を検討した。
2. 当施設と協力8施設で、50症例中7症例の該当症例が存在した。
3. 1例は後にSjogren症候群が判明。
4. 6例は最終的に視神経炎と3椎体以上の脊髄病変を有する多発性硬化症症例であった。
5. IFN β 投与にあたっては、個体の免疫学的背景や病型についての検討が必要であると考えた。

免疫性神経疾患に対する血液浄化療法の有効率



各種の免疫性神経疾患(合計73症例)に対して、血液浄化療法(合計212回,うち免疫吸着療法197回)を施行した。

血液浄化療法の有効性は、施行1週間後における神経症候の改善の有無について検討した。

結果:MG 35例中28例(80%), GBS 5例中4例(80%), MS 24例中18例(75%), ATM 3例中2例(67%), CIDP 3例中1例(33%), ADEM 1例中1例(100%)で有効性を認めた(上図)。

血液浄化療法は、有効性の高い治療法である。

難治性の多発性硬化症3例に リツキシマブを投与し再発が減少

図1 3例の特徴

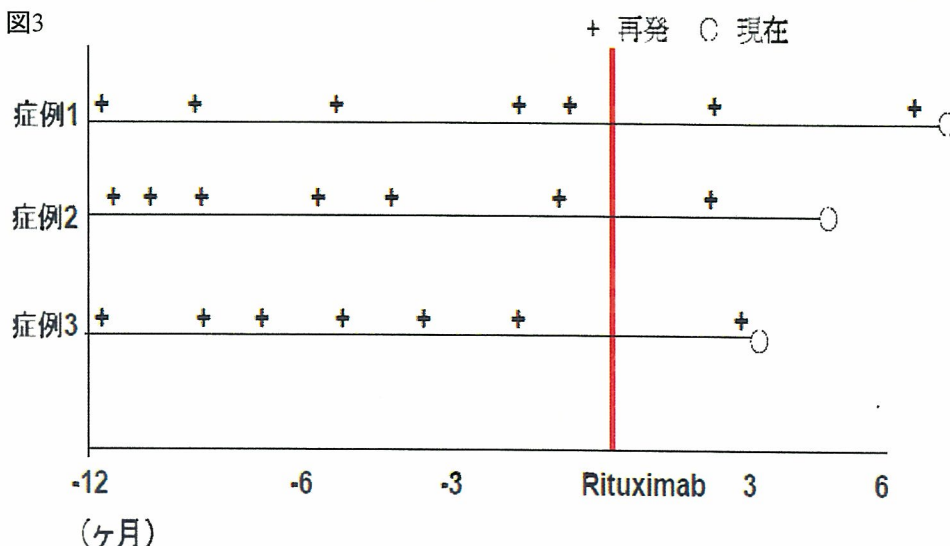
症例	年齢	性別	EDSS	LCL	AQP4	大脳病変
1	53	女	9.0	+	+	-
2	31	女	8.0	+	+	+
3	42	女	9.0	+	+	+

図2 3例の過去の治療歴

症例	IFN	IVIG	MIT	MZB	MTX	CP	PSL	PP
1	+	+	-	+	+	-	-	-
2	+	+	+	+	-	+	-	+
3	+	-	-	+	-	-	+	+

IFN:interferon β 1b MIT:mitoxantrone
 MZB:mizoribin MTX:methotrexate
 CP:cyclophosphamide PSL:prednisolone
 PP:plasmapheresis

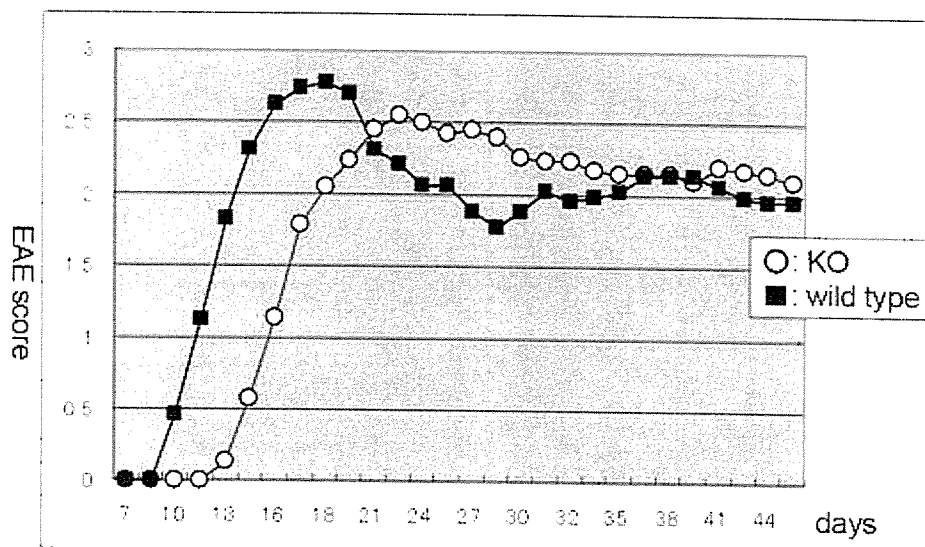
図3



解 説

- ・ 図1はリツキシマブ投与した3例の特徴を示しいずれも、長い脊髓病変のある多発性硬化症であることを示す。
- ・ 図2は3例の治療歴で治療抵抗性であることを示している。
- ・ 図3は過去1年の再発と現在までの比較で年間再発率を計算したものである。
- ・ 再発回数は半減しており、リツキシマブの効果は期待できる結果であった。
- ・ 今後、経過観察、症例の蓄積が重要である。

実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態における 複合型ガングリオシドの関与について



	disease onset	day of onset	max score	cumulative score
KO	18/21 (85.7%)	17.6±0.9*	3.10±0.31	47.9±5.4
Wt	15/17 (88.2%)	12.8±0.9	3.03±0.34	50.4±6.5

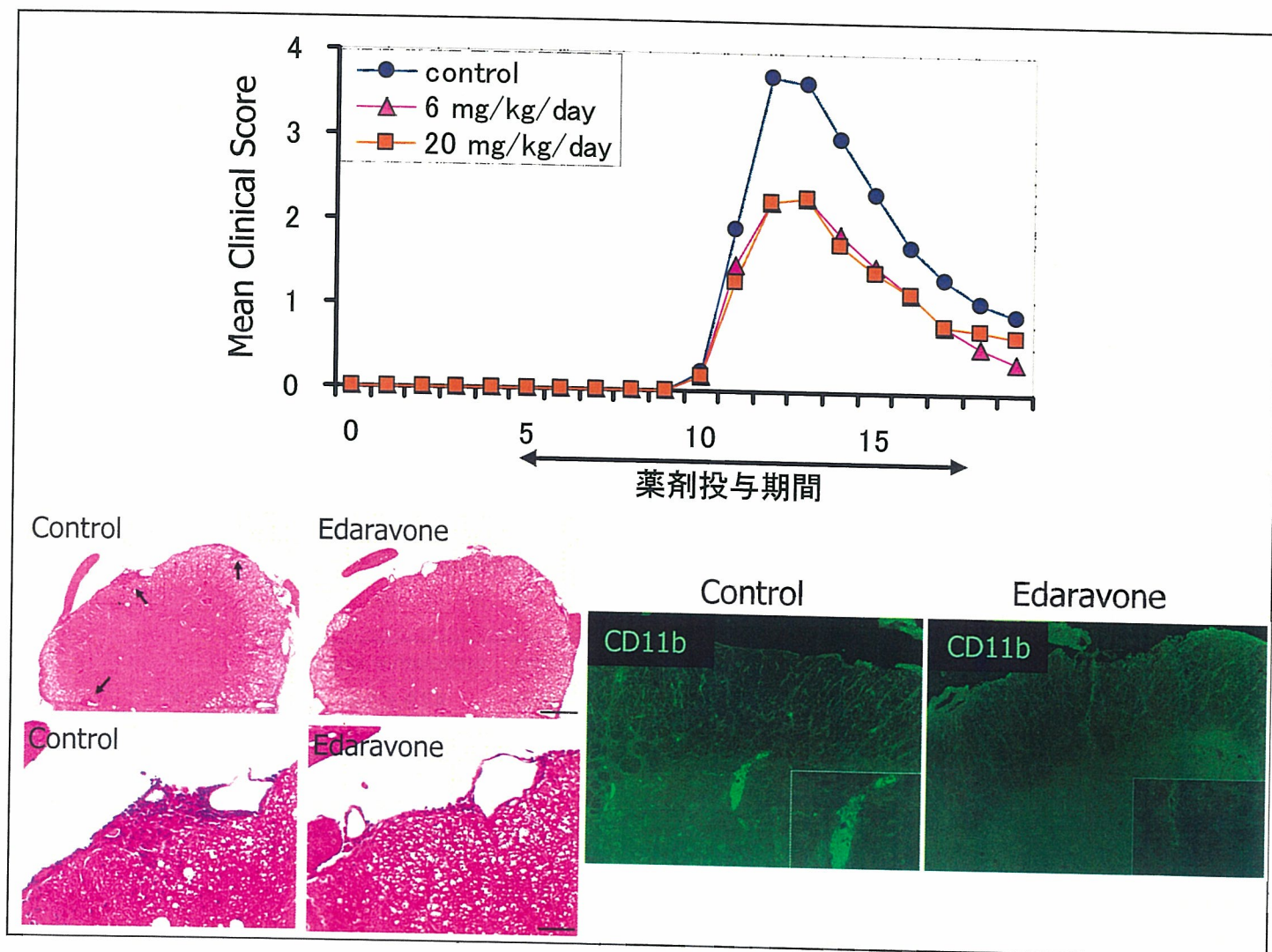
p<0.001*
(vs Wt)

KO : 複合型ガングリオシド欠損マウス
Wild type : 野生型マウス

解 説

1. 複合型ガングリオシド欠損は自己免疫性脳脊髄炎の発症を遅延させる。
2. 複合型ガングリオシドの有無はTリンパ球の活性化には影響 しない。
3. 複合型ガングリオシドは活性化細胞傷害性Tリンパ球の血液脳関門透過性やミエリンへの接着などに影響を及ぼしている可能性が考えられた。

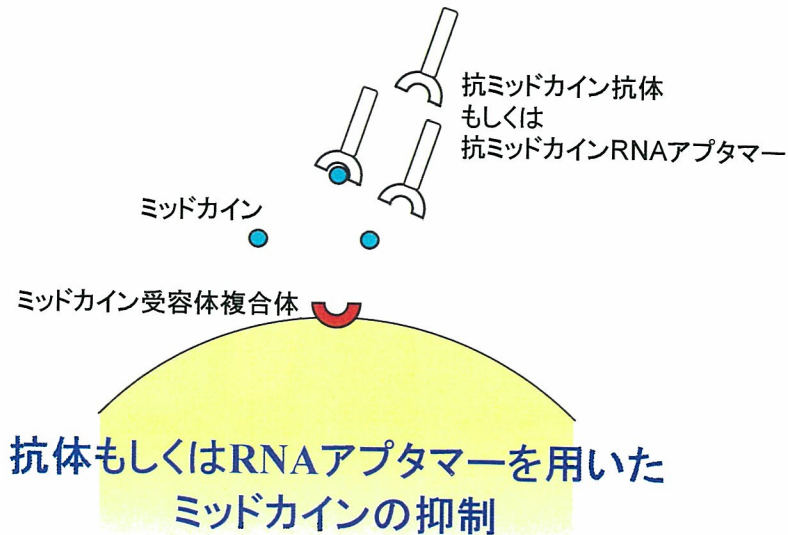
EAEに対するEdaravoneの効果



解説

1. Edaravone投与によりEAE重症度が改善した。
2. 脊髄における炎症細胞浸潤が抑制された。
3. 脊髄におけるCD11b(+) マクロファージの浸潤が抑制された。

抗体もしくはRNAアプタマーを用いたミッドカイン抑制は
CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性T細胞を増加させ
実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症を抑制する



↓

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺制御性T細胞の増加

↓

自己反応性T細胞の抑制

↓

実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症抑制

解説

1. ミッドカインの抑制により、制御性T細胞が増加し、自己免疫反応を抑制する結果、実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症を抑制させる。
2. 抗体もしくはアプタマーを用いたミッドカインの抑制は、多発性硬化症をはじめとする自己免疫疾患の新たな治療法となりうる。

ウイルス性脱髄の新規動物モデルの開発

図1 DAL_{pro}による病変(接種後90日)

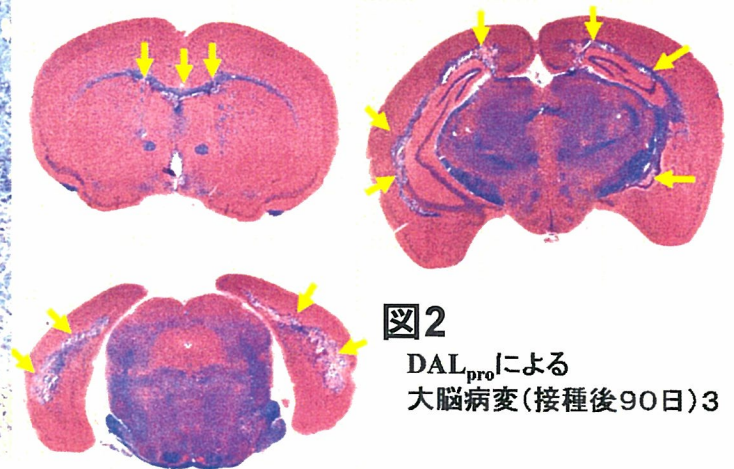
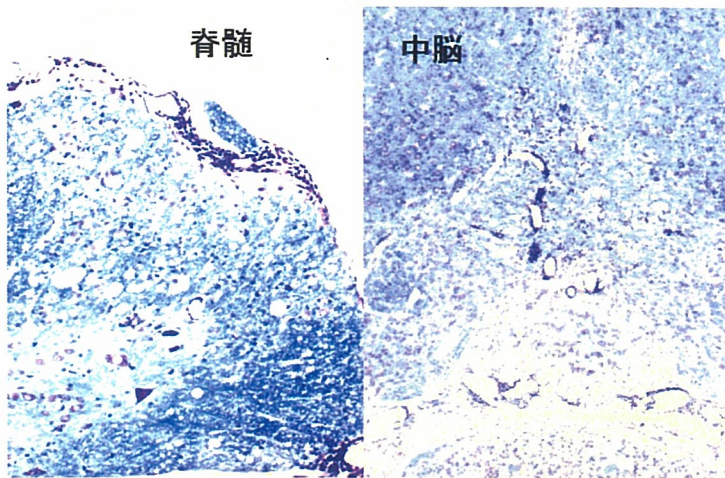
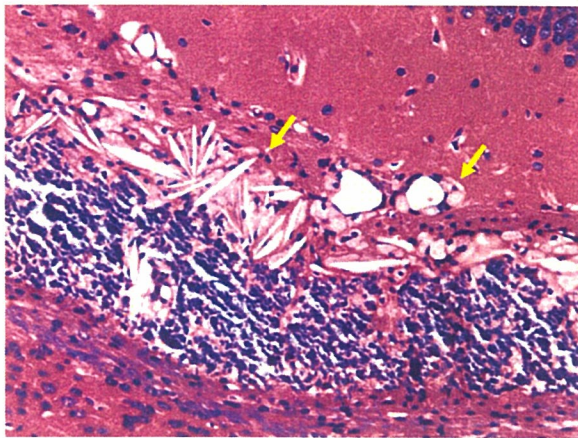


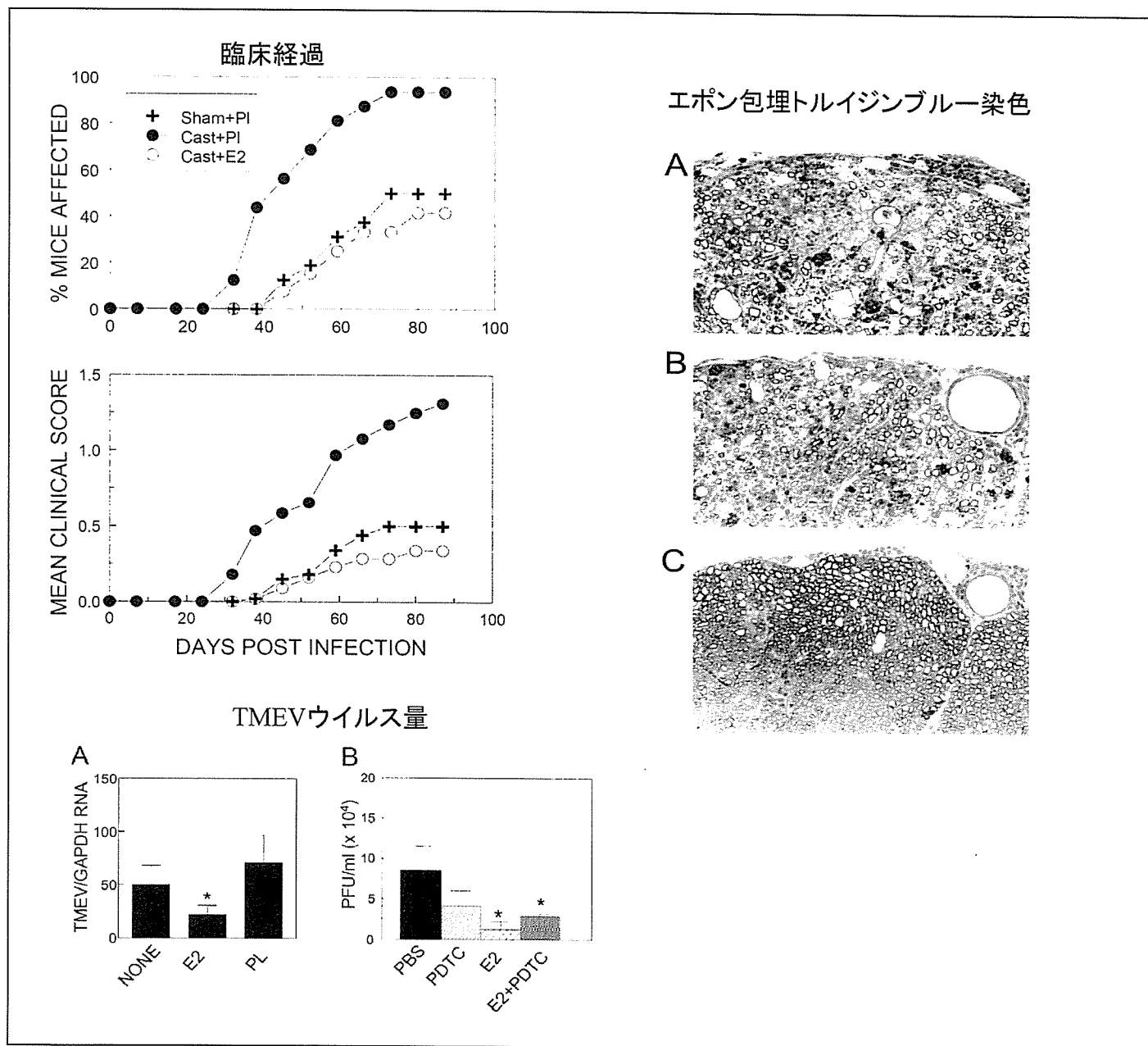
図3



1. 我々はタイラーウイルス慢性亜群DA株のLeader蛋白の57番のアミノ酸・セリンをプロリンに置換した変異株DAL_{pro}を作成し、マウスの脳内に接種し慢性期までの経過を観察した。
2. 中脳以下脊髄までの病変は野生株DAとの間に差は認められなかった(図1)。
3. しかし、DAL_{pro}ではこれまで野生株では形成されなかった大脳白質とその周辺の灰白質を巻き込む広汎な壊死性病変が認められた(図2, 3)。
4. このDAL_{pro}の実験系は組織破壊性の強い脱髄性疾患の新しいモデルになりうる可能性が示された。

脱髄疾患における性バイアスに関する研究

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

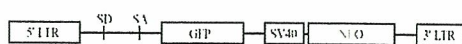


解説

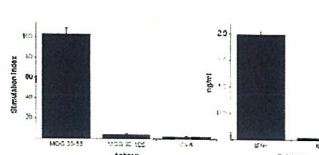
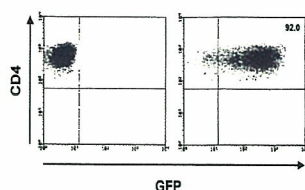
- 雄マウスは去勢により、TMEV-IDDの発症率、臨床症状ともに増悪させ、estrogen投与により、これらがシャム手術対照群と同程度にまで改善されることが明らかになった。
- 中枢神経系内におけるウイルスの複製はTMEV持続感染にとって重要であるが、estrogen投与により、ミクログリアやマクロファージにおけるTMEVの複製が抑制された。
- Estrogen投与はウイルス複製およびNFκ-B機能の抑制を介した活性化免疫担当細胞の中枢神経系内への浸潤の抑制と同様に免疫応答の誘導にその効果を発揮することが明らかとなった。

多発性硬化症の疾患モデルの慢性型マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) で、ミエリンと反応する炎症性 T リンパ球を調べました

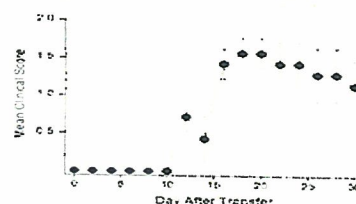
レトロウイルスベクターコンストラクト



GFP+MOG35-55 特異的 CD4+ Th1 T 細胞株の樹立

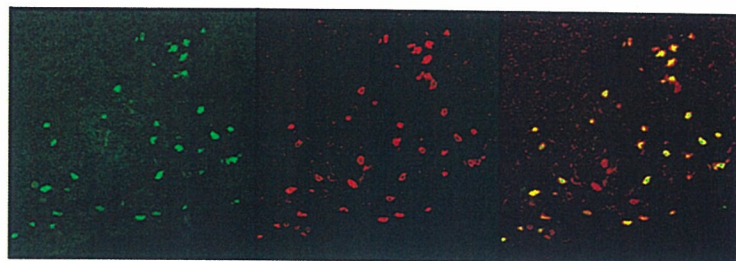


樹立細胞株を用いた受動免疫により C57BL/6 マウスに誘導された慢性型 EAE



受動免疫後 35日目の脊髄白質内に多数みられた GFP 陽性 T 細胞

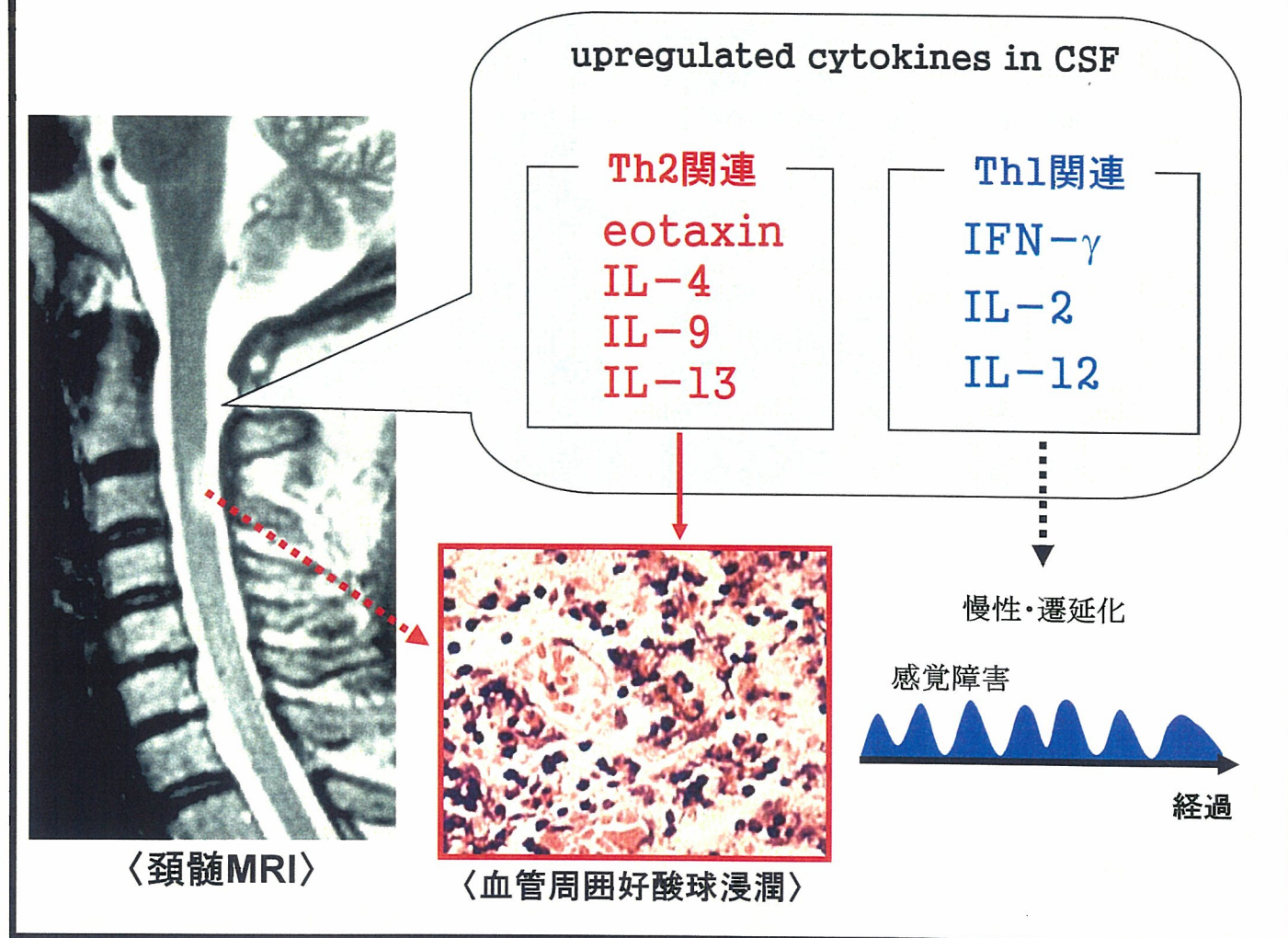
GFP TCR-V β 8 Merge



1. ミエリンに反応し炎症をおこす T リンパ球を他のリンパ球と区別するため、レトロウイルスをもちいて緑色蛍光蛋白 (GFP) で標識した後、マウスに注射し慢性型 EAE を誘導しました。
2. 緑色蛍光 (GFP) を手がかりに EAE の慢性期の脳脊髄を調べた結果、従来考えられていたより多数のミエリン反応性 T リンパ球 (GFP 陽性) が認められました。
3. 病状の遷延化に脳脊髄のミエリン反応性炎症性 T リンパ球が関係している可能性が考えられました。

アトピー性脊髄炎のサイトカインプロフィール

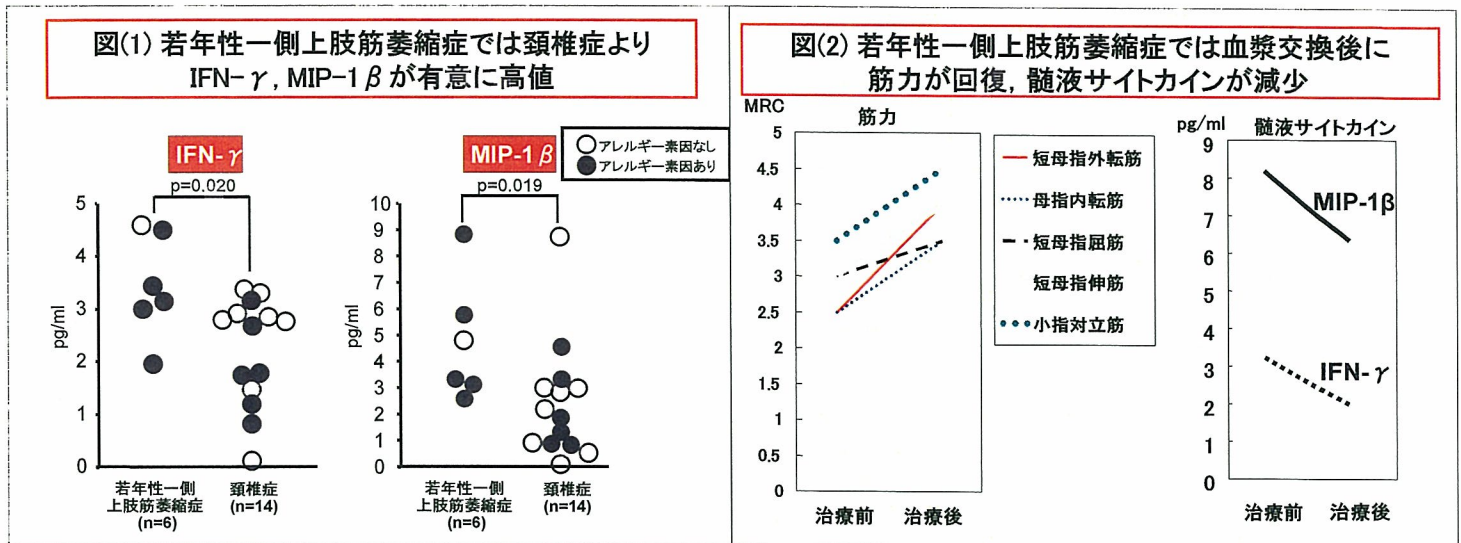
〈アトピー性脊髄炎の病態〉



解説

1. アトピー性脊髄炎の髄液では、Th2、Th1関連サイトカインの上昇を認めた。
2. eotaxinを中心としたTh2関連サイトカインは、血管周囲好酸球浸潤に関与していると考えられた。
3. Th1関連サイトカインは病態の慢性・遷延化に関与していることが考えられた。

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



解説

- 1) 髄液中IFN- γ , MIP-1 β
若年性一側上肢筋萎縮症 > 頸椎症性脊髄症
- 2) 血漿交換
症状の改善, サイトカインの低下
- 3) アトピー性皮膚炎などでの慢性化した病巣ではTh2サイトカインのみならずTh1サイトカインの増加を認め, アトピー性脊髄炎でもTh1細胞も活性化されていた(田中ら)
- 4) 物理的機序 + 炎症機転 = 発症?, 遷延化?

Brachial plexopathyに対する 免疫療法の臨床的検討

症例	発症年齢 性	神経痛 の先行	触痛覚 低下	筋萎縮 の分布	神経 肥厚 ¹	Conduction block ²	F波 出現率 低下 ³	F波最大 伝導速度 低下 ⁴	治療	ULDS ⁵
1	51M	+	-	distal	-	-	+	+	SP, IVIg	3→2
2	45M	+	-	proximal	ND	-	-	-	SP, IVIg	2→0
3	62M	+	-	proximal	-	+	+	+	SP, IVIg	3→2
4	57M	+	-	proximal	+	-	-	-	SP, IVIg	2→1
5	44F	+	+	distal	+	-	-	-	SP	3→3
6	63M	+	-	proximal	-	-	-	-	SP, IVIg	2→0
7	55M	+	+	proximal	+	-	-	-	IVIg	3→2
8	64F	+	-	proximal	ND	-	-	+	SP	2→0
9	74M	+	+	proximal	+	-	+	+	SP, IVIg	2→0
10	53F	-	-	proximal	ND	-	+	+	IVIg	3→2
11	74M	-	-	proximal	-	-	+	+	IVIg	2→1
12	75M	-	-	proximal	-	-	+	+	SP, IVIg	2→1
13	57F	-	-	distal	+	-	+	+	SP	3→2
14	72M	-	-	proximal	+	-	-	+	IVIg	2→1

1. MRI STIR 法での頸・腕神経根径 >5 mm、2. CMAP の50%以上の低下、3. 60%以下
4. 60 m/s以下、5. Upper limb disability score、SP: steroid pulse therapy,
IVIg: high-dose immunoglobulin

解説

1. 神経痛性筋萎縮症を含めたbrachial plexopathyでは免疫療法(ステロイドパルス療法+IVIg)が筋力低下に対して有効である。
2. 神経痛の先行なく上肢の筋萎縮が進行している症例であっても、画像上あるいは電気生理学的にbrachial plexopathyの可能性があれば積極的に免疫療法を考慮すべきである。

急性散在性脳脊髄炎の 疾患感受性遺伝子の検討

多施設共同でADEM症例を集積し、臨床像の特徴を明らかにし、発症・病態における宿主因子を解析することを目的とする。



臨床像の解析

遺伝子解析

集積ADEM患者数
24名(男:女 13:11)

CTLA4は、日本人MSの重症度との関連が報告されているが、本研究では対照群と明らかな分布の差を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認められなかった。

発症年齢	平均7.6歳(11か月~26歳)
亜分類	感染後18例、予防接種後3例
症状	発熱(75%)、頭痛(58%) 歩行障害(54%)、意識障害(50%)
検査所見	白血球数 平均 9,950/ μ l (3,300-39,200) CRP 平均 0.54mg/dl (0-3.4) 髄液細胞数 平均 99/ μ l(2-553)
画像	大脳病変(100%) 皮質下白質(65%)、脳室周囲白質(65%)
治療 予後	ステロイドパルス療法(全例施行) 全例有効 20例(83%)は完全回復

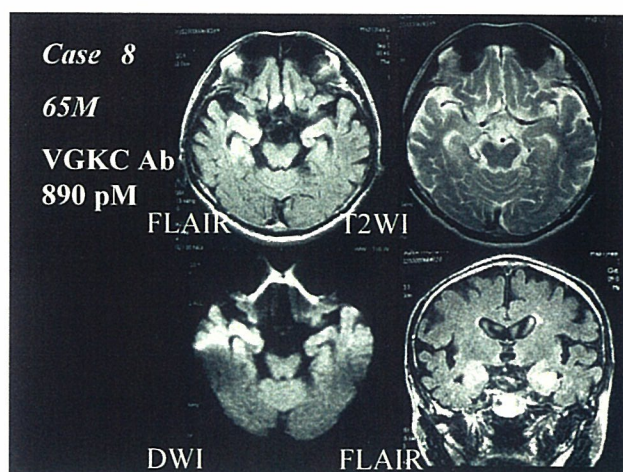
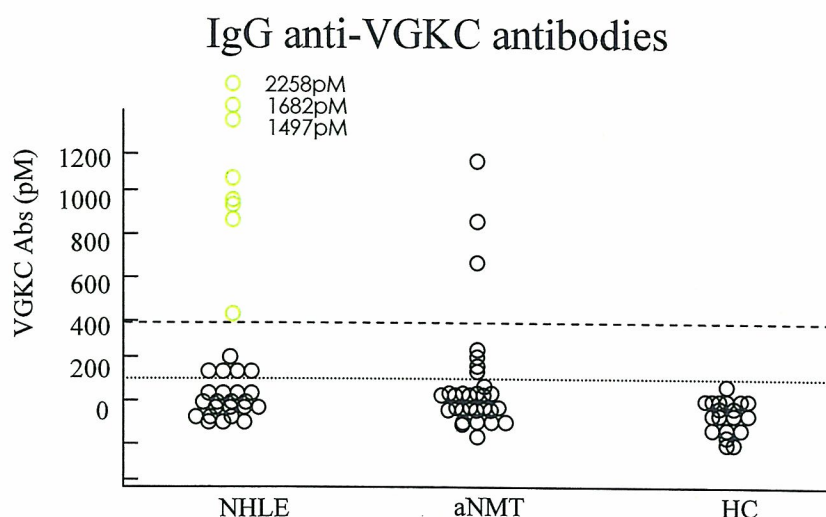
CTLA4 gene polymorphisms in patients with ADEM and controls

	Patients (%) n=23	Controls (%) n=200	p value
CTLA4 -318C/T			
Genotype			
CC	18(78)	157(79)	0.979
TC	5(22)	43(21)	
TT	0(0)	0(0)	
Allele			
C	41(89)	357(89)	0.980
T	5(11)	43(11)	
CTLA4 +49 A/G			
Genotype			
GG	6(26)	62(31)	0.628
AG	14(61)	105(53)	
AA	3(13)	33(16)	0.670
Allele			
G	26(57)	229(57)	0.925
A	20(43)	171(43)	

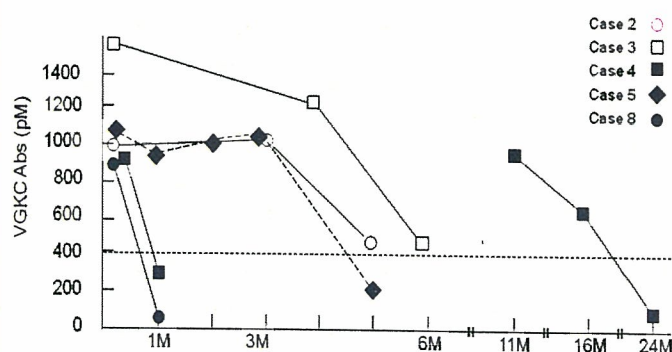
解 説

- 急性散在性脳脊髄炎の宿主要因の解明を目的に、多施設共同で症例を集積し、ADEM24例に対し、臨床像と遺伝要因の検討を行った。
- 平均発症年齢は7.6歳で、18例が感染後、3例が予防接種後であった。75%に発熱を認め、歩行障害や意識障害で発症し、軽度の炎症所見と髄液細胞増多を認めた。
- 全例で大脳白質病変を認め、皮質下と脳質周囲の頻度はともに65%であった。全例ステロイドパルス療法が施行され、全例有効であった。後遺症は4例で認められた。
- MSの疾患感受性遺伝子CTLA4遺伝子の一塩基多型に関し、ADEM群と対照群で相関解析を行ったが、明らかな相違を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認めなかった。

抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎



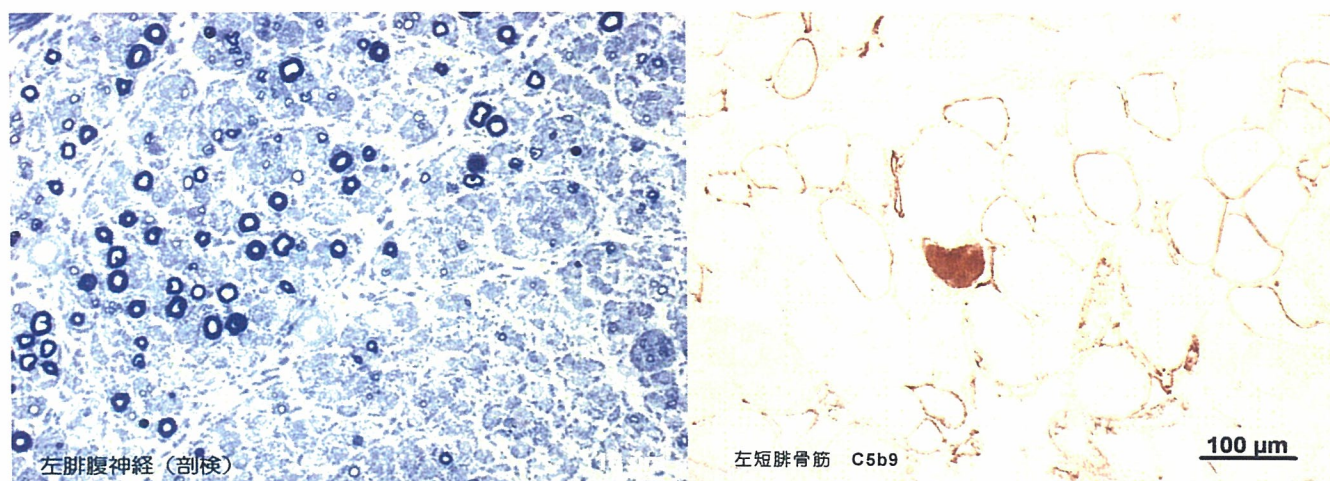
IgG anti-VGKC antibodiesの推移



抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎は
以下の特徴をもつ単一の疾患である

1. 壮年期に発症し、亜急性の経過をたどる。
2. 髄液所見は、激しい炎症像を示さない。
3. 低ナトリウム血症の原因はSIADH。
4. 胸腺腫合併例など、自己免疫的側面あり。
5. パルス療法・プレドニゾン漸減療法に反応する
6. 再発・再燃症例が存在する。

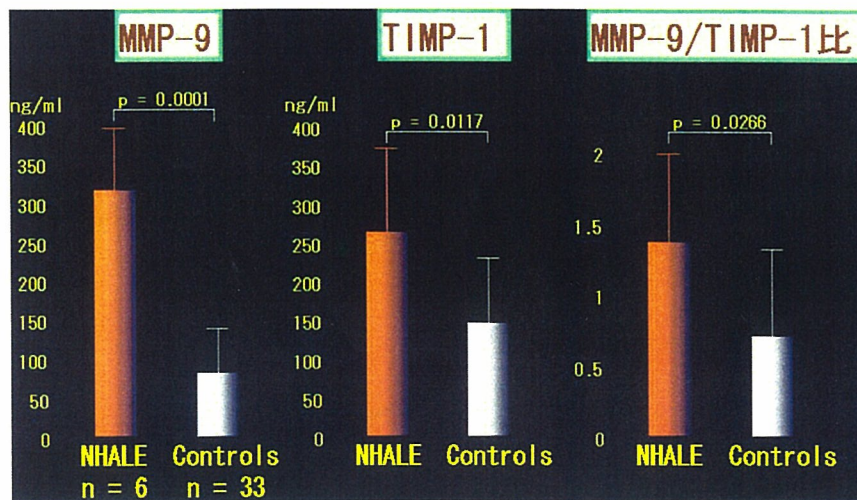
多彩な中枢神経症状, myokymiaに加え, 浮腫を伴う末梢神経障害を合併した抗voltage-gated K⁺ channel (VGKC)抗体陽性の62歳男性剖検例



解説

1. 抗VGKC抗体出現に伴い、多彩な中枢神経症状、myokymiaに加え、末梢神経障害を合併した症例の臨床・病理像を報告した。
2. 抗VGKC抗体陽性で中枢・末梢神経症状を呈した症例での末梢神経障害の臨床報告は本例が2例めであり、病理報告は初めてである。
3. 末梢神経の高度の浮腫を伴う慢性軸索障害 と 筋線維細胞膜への補体沈着が特徴的であった。

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における 血液-脳-関門機能に関する研究



解 説

1. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の血液-脳-関門機能を血清MMP-9およびTIMP-1の面から検討した。
2. MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1比いずれも上昇していた。
3. MMP-9/TIMP-1比の上昇は血液-脳-関門機能を低下させ、末梢血中の免疫担当細胞の脳内への侵入を容易にし、炎症を助長しうると考えた。