

神経好中球病： 脳炎・髄膜炎の新しいカテゴリー

神経好中球病

神経 Sweet 病

HLA - Cw1・B54 と相関
好中球主体の急性炎症
可逆性、再発・寛解
血管炎を起こさず終焉
(終焉にTリンパ球が関与?)

神経 Behçet 病

HLA - B51 と相関
好中球主体の急性炎症
慢性進行型では血管炎惹起性
Tリンパ球(CD8+)が関与?
炎症遷延、不可逆病変

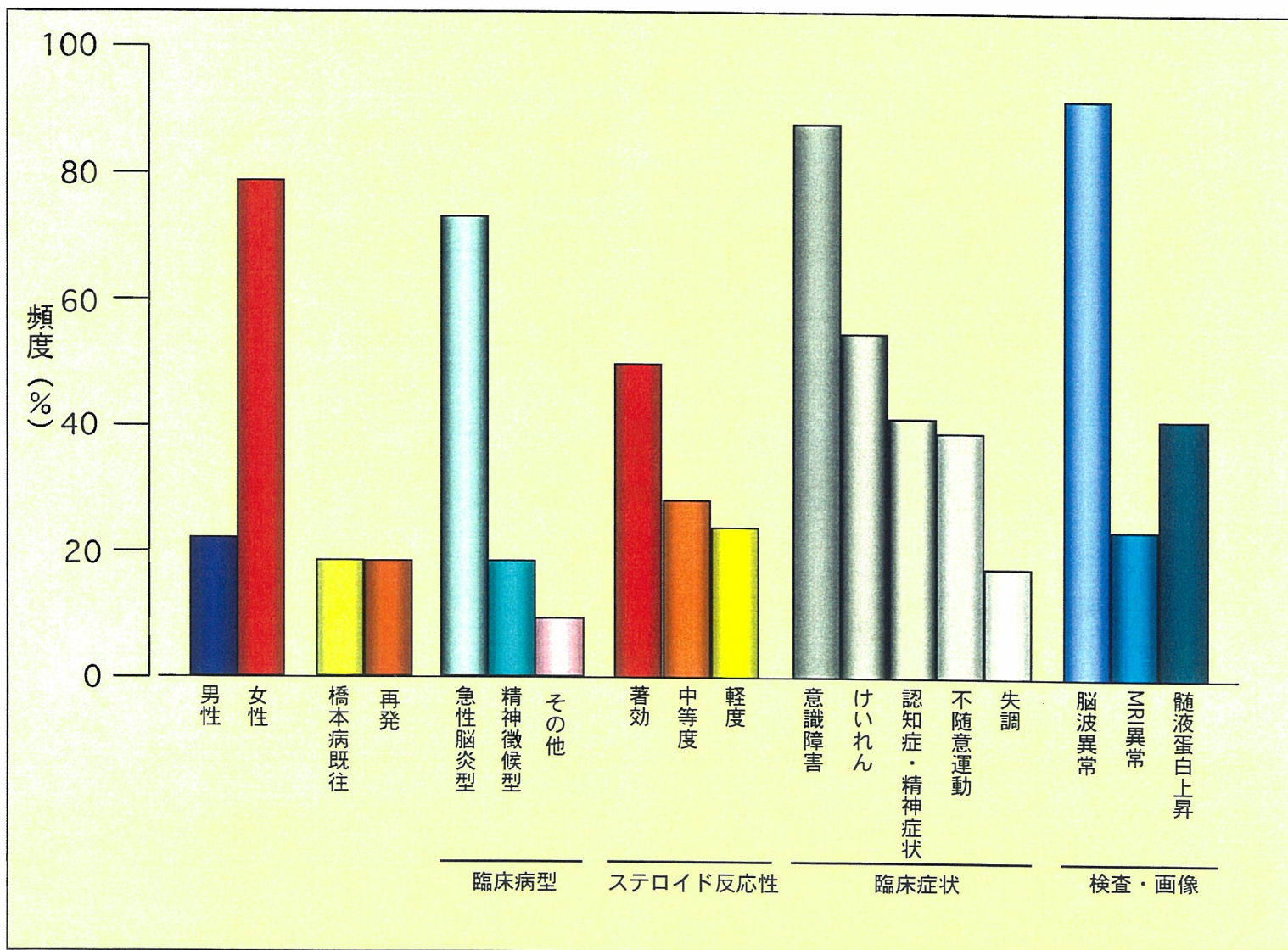
鑑別困難

(未同定)

解 説

1. 「神経好中球病」は全身性無菌性炎症疾患である好中球病にみられる脳炎・髄膜炎であり、好中球が急性期病変の主体をなす。
2. 主に神経Behçet病と神経Sweet病からなり、それぞれHLA-B51、HLA-B54・Cw1が病態に関与する。
3. 両疾患の違いは皮膚、神経病変ともに血管炎の有無による可能性がある。
4. 早期に他の脳炎・髄膜炎と鑑別し、好中球を制御することが重要である。

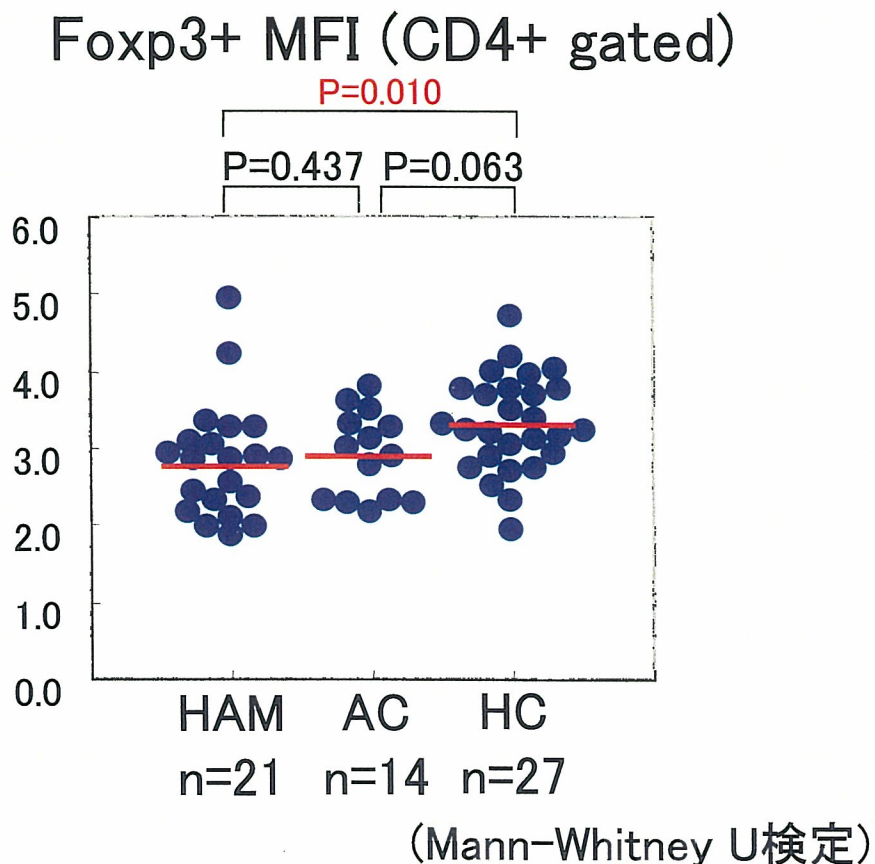
抗NAE抗体陽性の橋本脳症の臨床像



解説

1. 橋本病に伴う自己免疫性脳症（橋本脳症）患者では，NH₂末端α-enolase（NAE）に対する自己抗体が，半数に存在し，診断に有用。
2. 臨床病型としては，急性脳炎型が多いが，慢性・亜急性精神徴候型，その他の特異型（辺縁系脳炎，純粹小脳失調，CJD様）も存在。
3. ステロイドを含む免疫療法が奏功することから，早期診断・治療が必要。

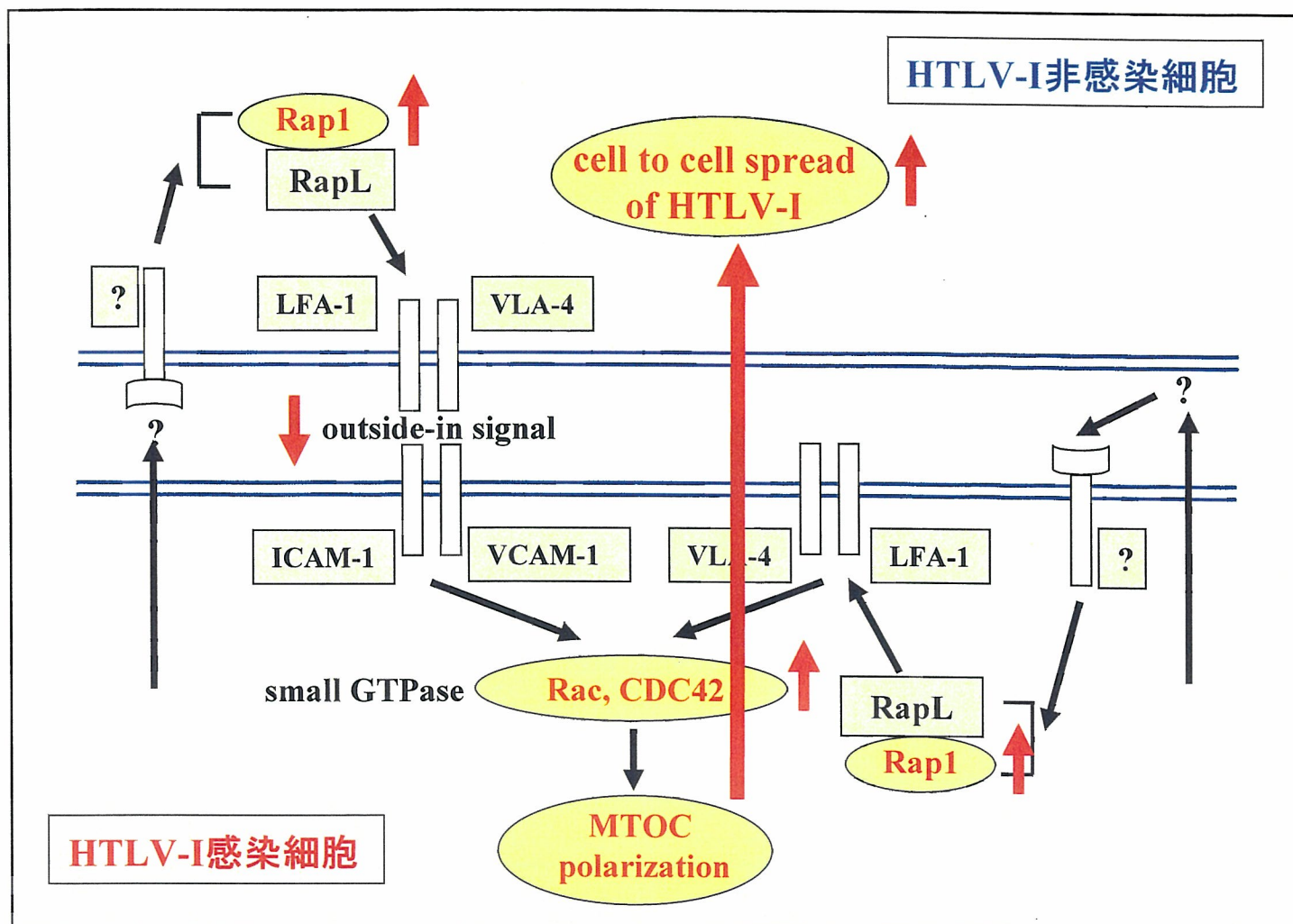
HAMでは制御性T細胞のマスター遺伝子の発現が低下している



解 説

1. 転写因子Foxp3は制御性T細胞の産生・機能のマスター制御遺伝子と考えられている。
2. HAM、無症候性HTLV-I感染者(AC)、正常健康人(HC)の比較にて、Foxp3の平均蛍光強度(MFI)はHAMはHCに比べ有意に低かった。

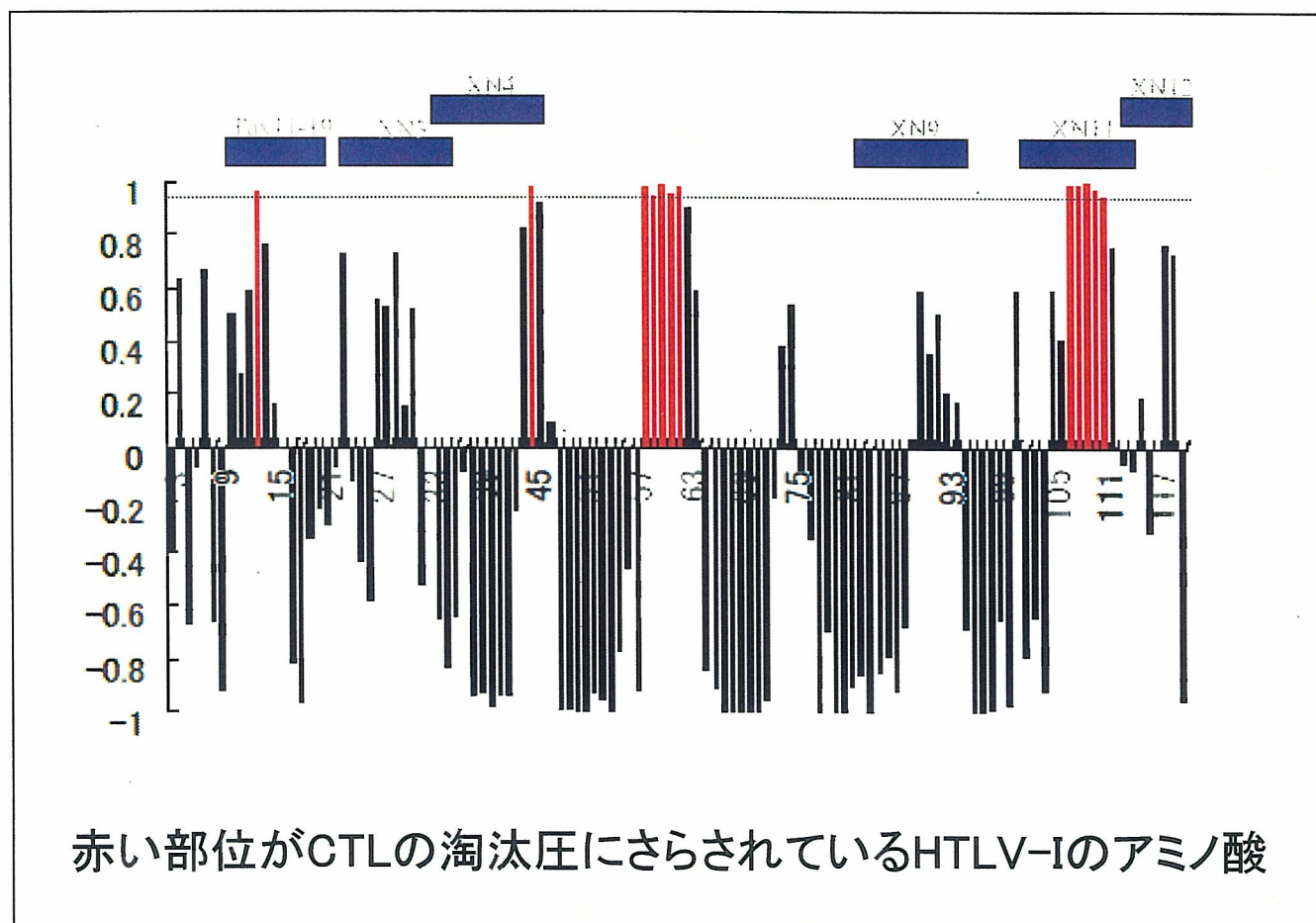
HAM患者末梢血におけるHTLV-I感染細胞の増加には
small GTPaseの活性化を基盤とした
HTLV-Iの効率のいいcell to cell spreadが関与している



解 説

1. HAM患者HTLV-I感染細胞ではHTLV-Iのcell to cell spreadにおいて重要な役割を果たすMTOC polarizationの上流域に存在するsmall GTPaseであるRac/CDC42の恒常的な活性化がみられる。
2. Rac/CDC42はインテグリン/リガンドシグナルを介して活性化を受けるが、outside-in signalを惹起するRap1もHAM患者HTLV-I感染細胞では活性化している。
3. Rap1は感染細胞/非感染細胞に対してそれぞれautocrine/paracrine的に作用する何らかの液性因子で活性化されている可能性がある。
4. HTLV-Iの効率のいいcell to cell spreadがHAM患者末梢血におけるhigh proviral loadの一因になっている可能性がある。

HAMにおけるCTLワクチンのターゲット



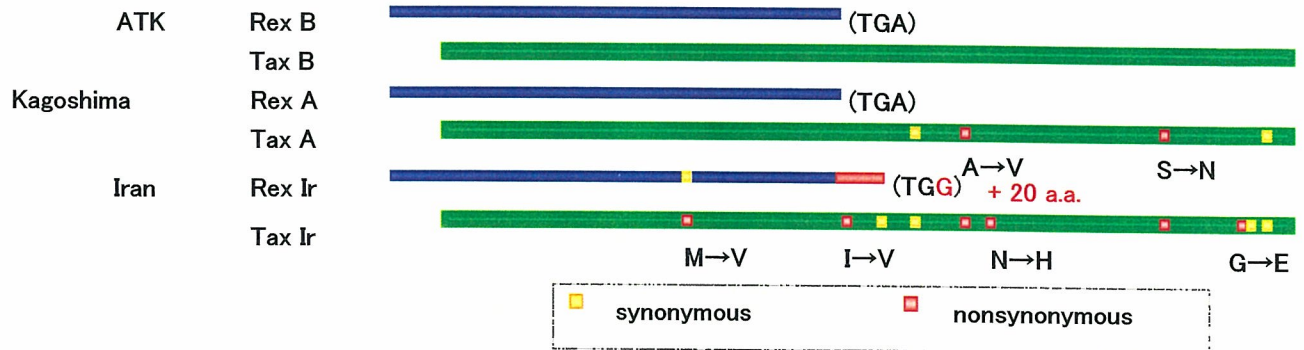
解説

1. HTLV-I Taxの3個のエピトープは生体内でよくCTLに認識されている。
2. しかしこの部位に発生した変異ウイルスは増殖できない。
3. それゆえ、この3個のHTLV-Iエピトープは有効なCTLワクチンのターゲットとなりえる。

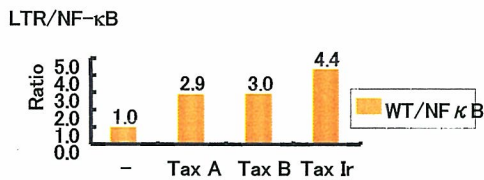
高いHAM発症率を示すイラン型HTLV-1 Tax/Rexの機能解析

pX 領域におけるサブタイプ間の塩基置換

Subgroup	Nucleotide variation									
	7622	7811	7855	7897	7959	7991	8208	8313	8314	8344
ATK-1 (B)	A	A	T	C	C	A	G	G	C	A
Kagoshima (A)	A	A	T	T	T	A	A	G	C	C
Iranian (Ir)	G	G	C	T	T	C	A	A	G	C

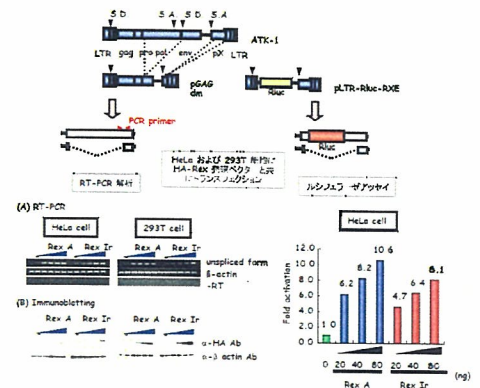


Tax の転写活性の比較



• NF-κB 活性化能 に対する LTR 活性化能の比率は Tax Ir において高かった。

HTLV-1 RexサブタイプA, B, Irにおける非スプライス型 RNA 核外輸送能の比較

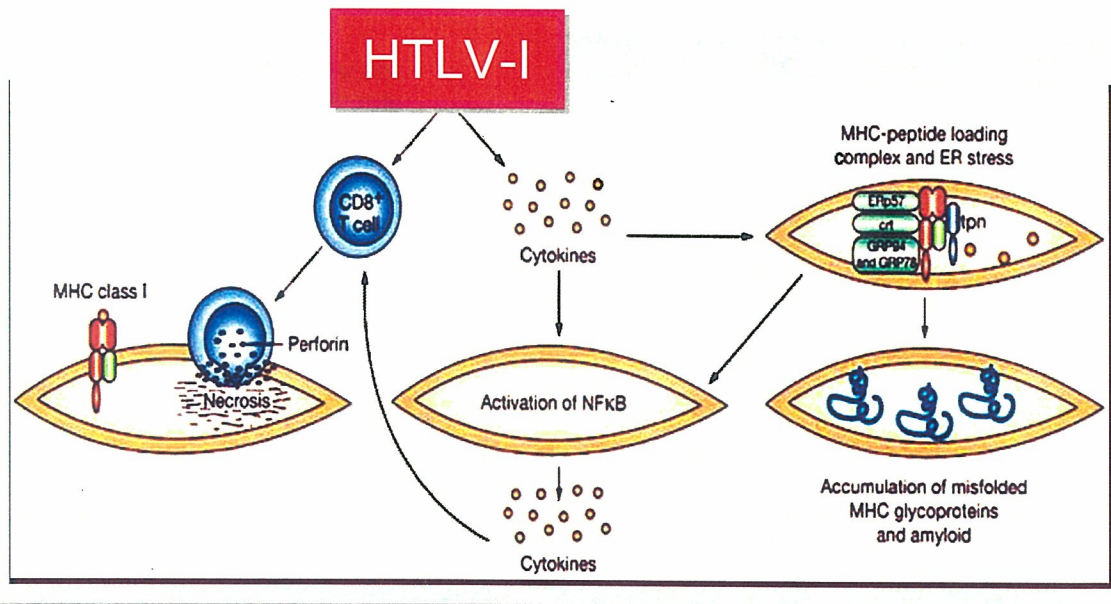
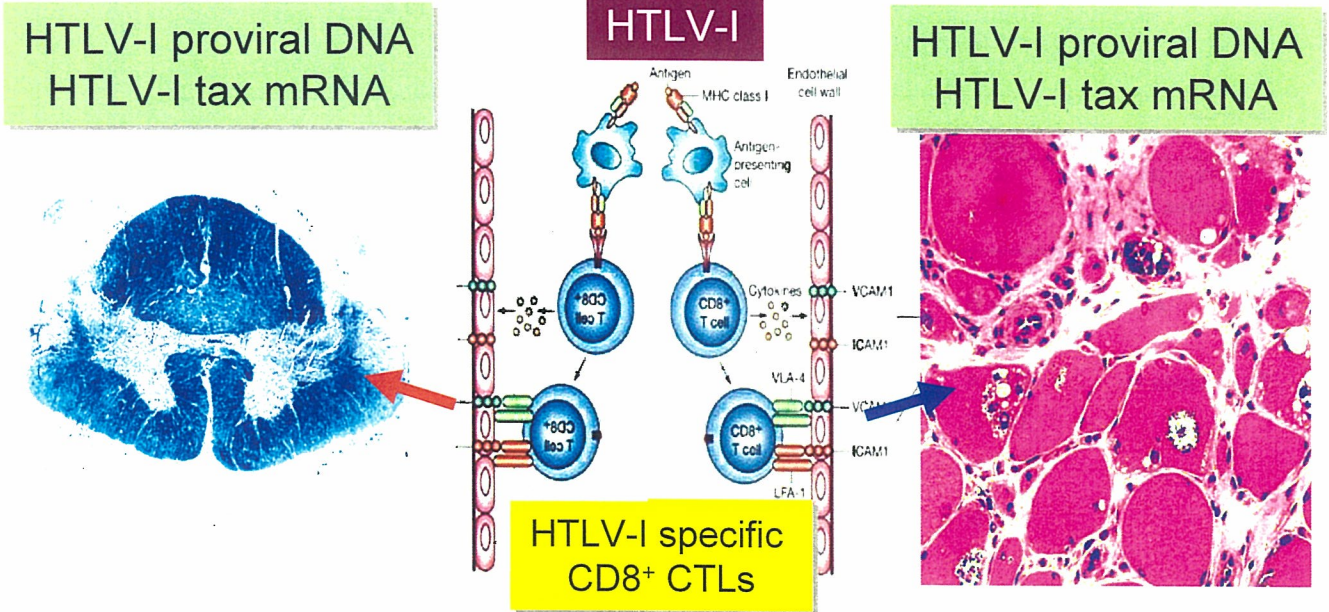


• 日本型Rexと比較して、Rex-Irを発現させた細胞では非スプライス型RNAの発現およびルシフェラーゼ活性が低下していた。

解説

1. NF-κB 活性化能 に対する LTR 活性化能の比率は Tax Ir において高かった。
2. 日本型Rexと比較して、Rex-Irを発現させた細胞では非スプライス型 RNAの発現およびルシフェラーゼ活性が低下していた。

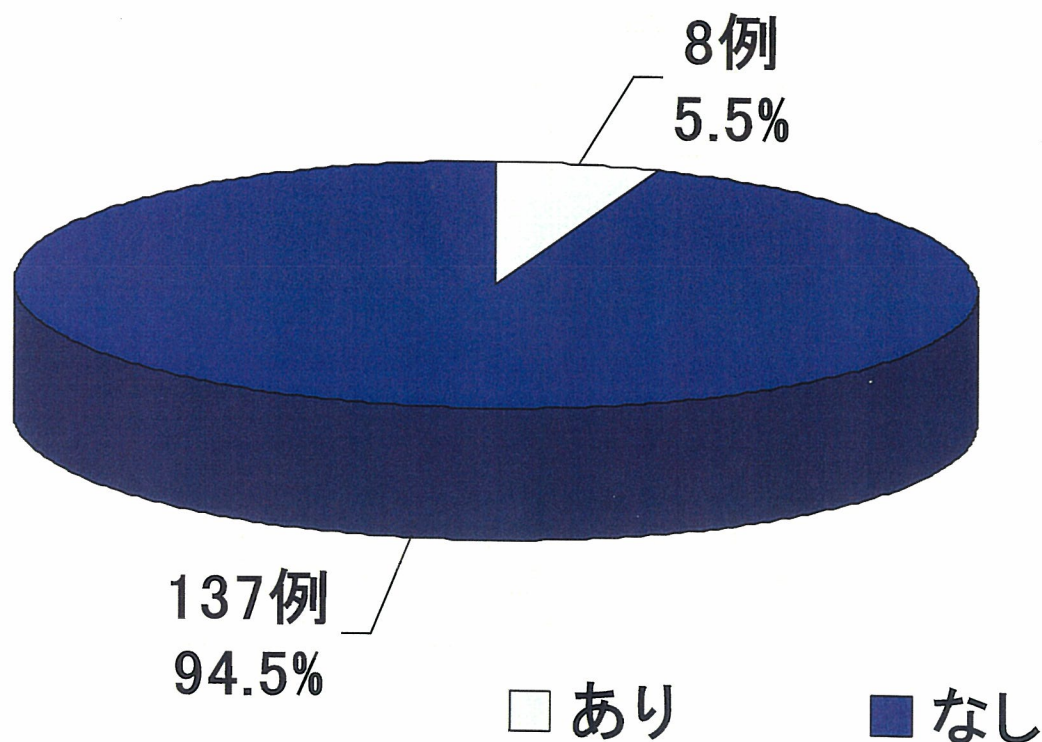
HTLV-I感染に伴うIBMが存在する



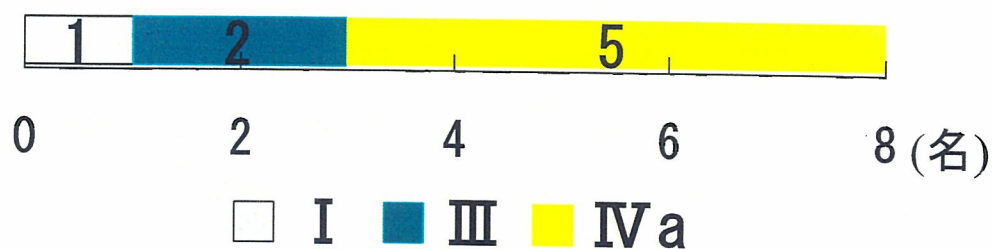
HTLV-I感染リンパ球と特異的CTLが一方では脊髄に浸潤しHAMを起こし、一方では筋に浸潤し、IBMに至り、HAM/IBMを合併する場合や、uveitisやarthropathyなどの他のHTLV-I関連症候群がそうであるように、IBMもまたそれのみが単独で発症する例も存在する可能性が示唆された。

重症筋無力症に合併する甲状腺癌の検討

【甲状腺癌の頻度】



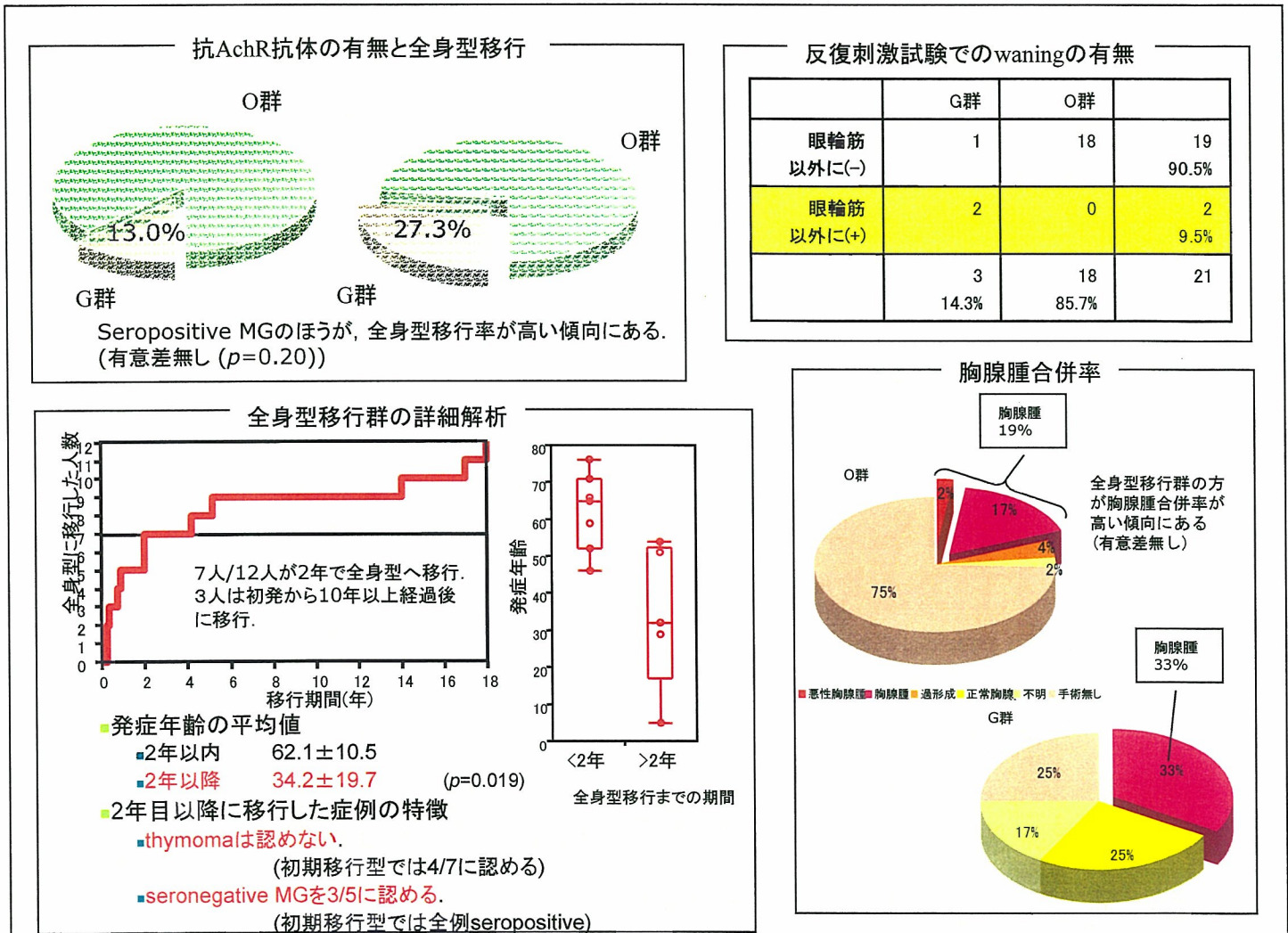
【病理診断によるStage分類】



解 説

1. 甲状腺癌は重症筋無力症145例中8例の5.5%に認められた。
2. 甲状腺癌組織型はpapillary carcinomaの合併頻度が高く、7例がステージⅢ以上であった。
3. MGの診療にあたっては甲状腺癌の合併を念頭において検査を行う必要があると思われた。

眼筋型重症筋無力症の全身型移行因子の解析

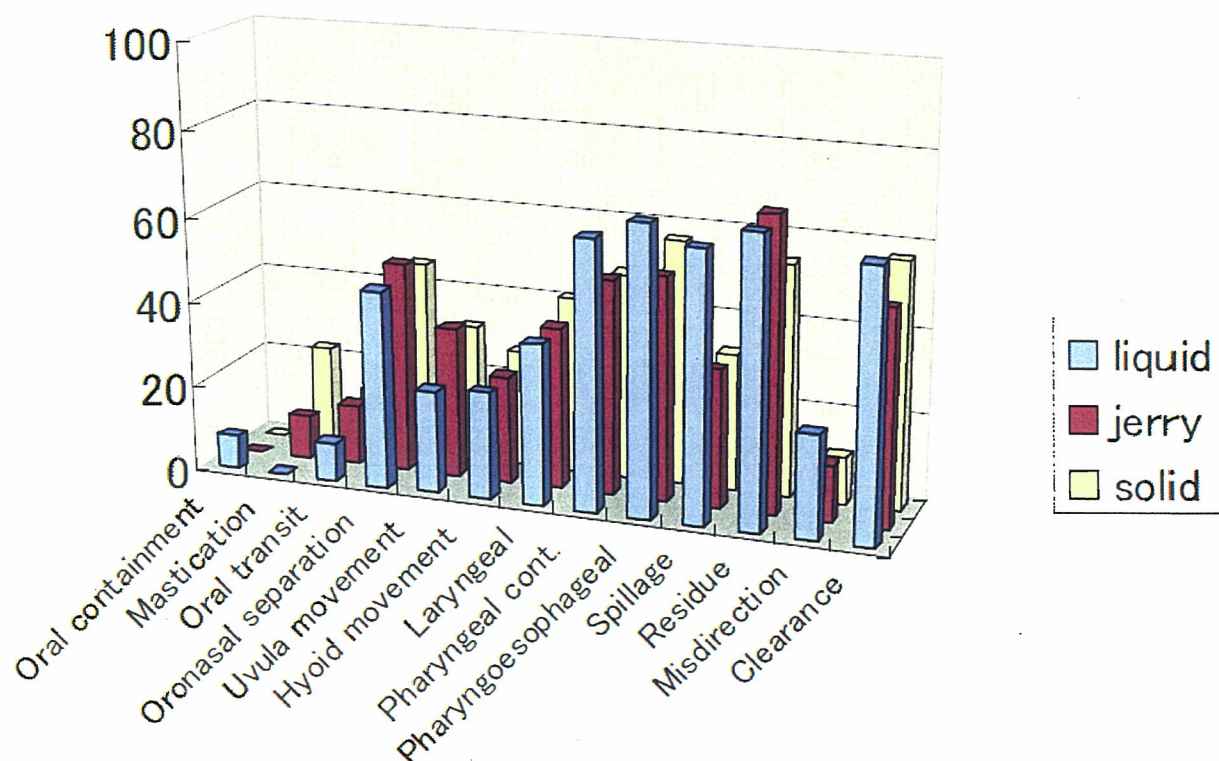


解 説

O群: 眼筋型群
G群: 全身型移行群

1. 眼筋型MGの患者59名(平均観察期間4.7年)を解析した。
2. 眼筋型MGの全身型への移行因子として、抗AchR抗体陽性であること、眼輪筋以外での反復刺激試験にてwaningが見られることが候補としてあげられた。
3. 比較的若年発症の眼筋型MGで、長期経過後に全身型に移行する一群をみとめた。
4. 免疫治療との明らかな関連は示されなかったが、胸腺腫を合併し、胸腺摘出術が施行された症例は全身型移行リスクが高いものと思われた。

重症筋無力症における嚥下障害の分析



嚥下造影法(VFSS)により重症筋無力症(MG)の嚥下障害パターンを分析した。MGでは口腔期に比して咽頭期、食道期により障害頻度が高い。検査には液体、ゼリー、固形物の形状を用いた。縦軸は障害頻度(%)を表す。

抗MuSK抗体陽性MGではバセドウ病の合併が非常に少ない

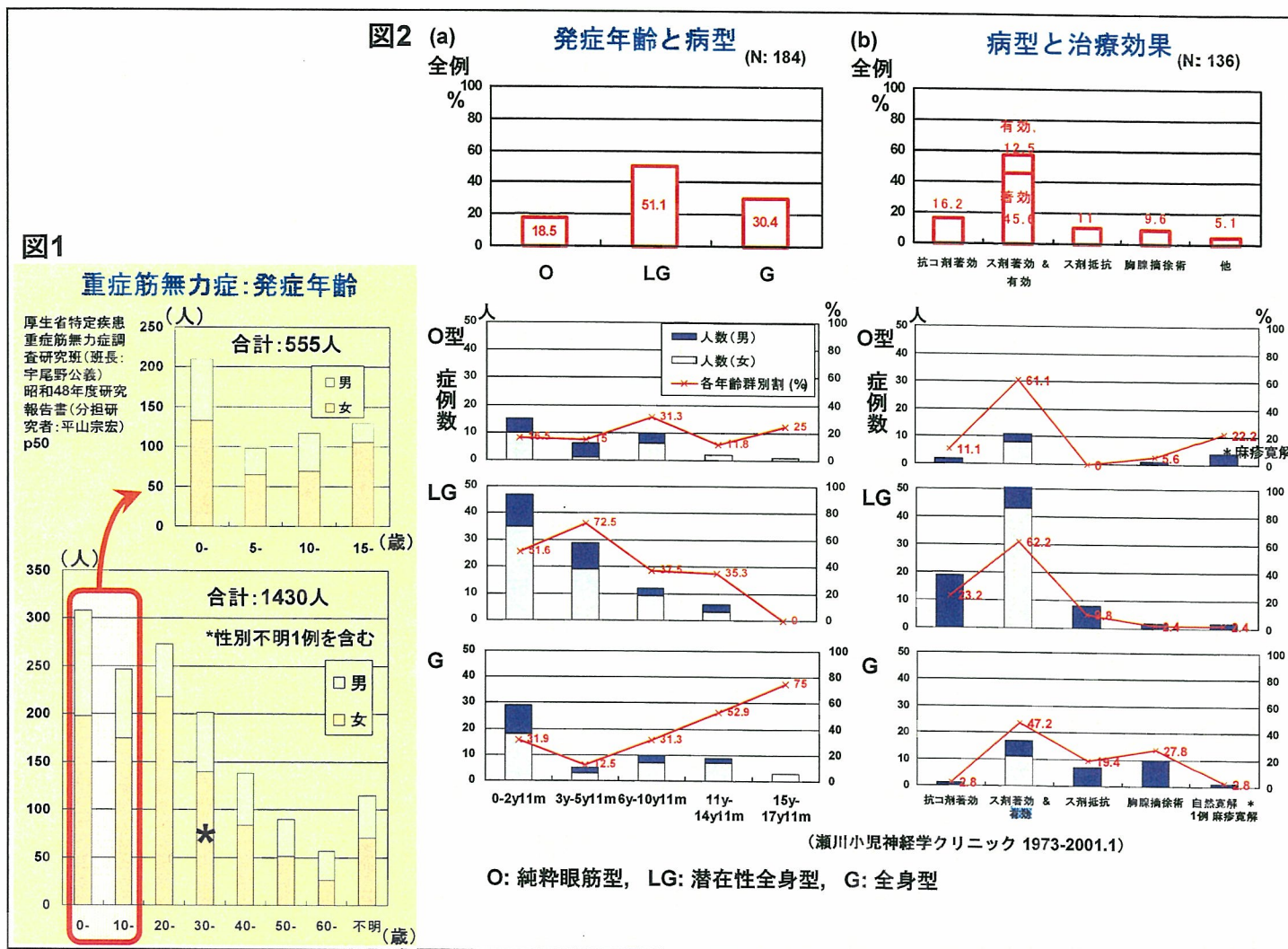
表1 重症筋無力症におけるバセドウ病の重複

- 重症筋無力症 161症例
- バセドウ病重複 11症例 (6.8%)
- 男女比 4:7
- 発症形式
 - 重症筋無力症が先行 5人
 - バセドウ病が先行 3人
 - 同時発症 1人
 - 不明 2人
- 重症度 (MGFA分類)
 - MGFA I 6人
 - MGFA II 5人
- 胸腺腫合併 なし

解 説

1. 当科のMG患者中11/161例(6.8%)にバセドウ病が合併していた。その11例中6例が抗AChR抗体が陽性で抗MuSK抗体陽性はいなかった(表1)。
2. 抗MuSK抗体陽性患者(n=70)では、橋本病3例、関節リウマチ3例、Sjogren症候群1例などの自己免疫疾患が認められたが、バセドウ病の合併は無かった。

小児重症筋無力症の病態に関する研究



解 説

1. 本邦のMGの発症には2つのピークがあり、小児期に最大のピークをみるのが1973年の全国疫学調査により示されている(図1)
2. 小児MGは潜在性全身型が多く、発症年齢別に特徴がある(図2 (a))
3. 小児MGの治療はステロイド剤有効・著効例が多い。しかし、全身型ではステロイド剤抵抗例、胸腺摘除を要する例がある(図2 (b))

胸腺腫におけるAIRE発現について

Table 1 胸腺腫WHO分類別内訳

Type	patients No.	AIRE(+) No.(%)	MG(+) No.(%)	抗Ach.R.ab(-) No.(%)
AB	17	5(29.4%)	1(5.88%)	5(29.4%)
B1	6	4(66.7%)	1(16.7%)	1(16.7%)
B2	12	9(75.0%)	3(25.0%)	6(50.0%)
B3	10	5(50.0%)	2(20.0%)	5(50.0%)
Normal	3	3(100.0%)		

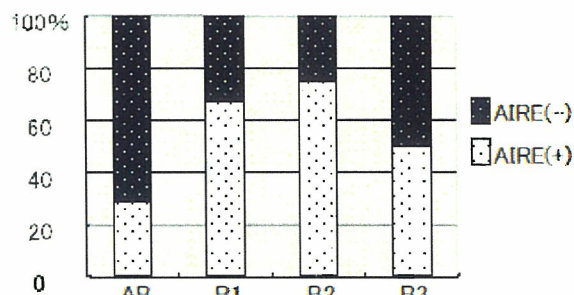


Figure 1
胸腺腫WHO分類別 AIRE発現の有無

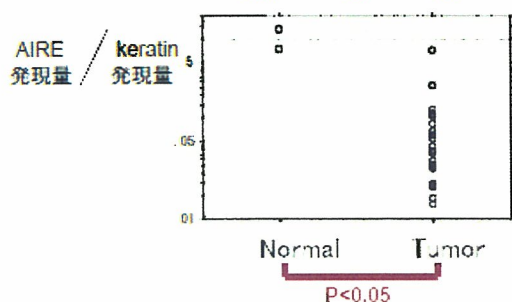


Figure 2
正常胸腺と胸腺腫におけるAIRE発現量

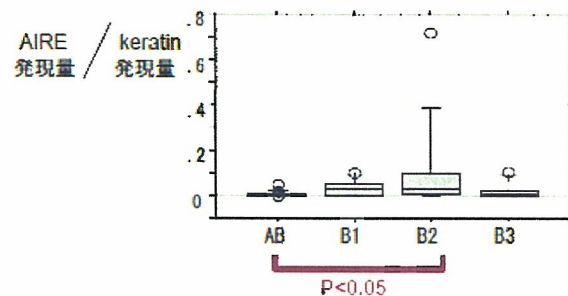


Figure 3
胸腺腫WHO分類別AIRE発現量の比較

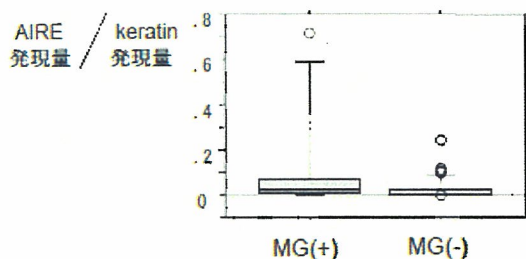


Figure 4a
MGの有無別AIRE発現量の比較

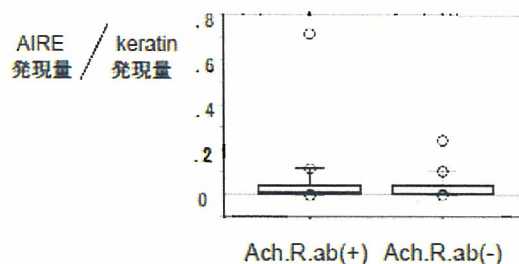
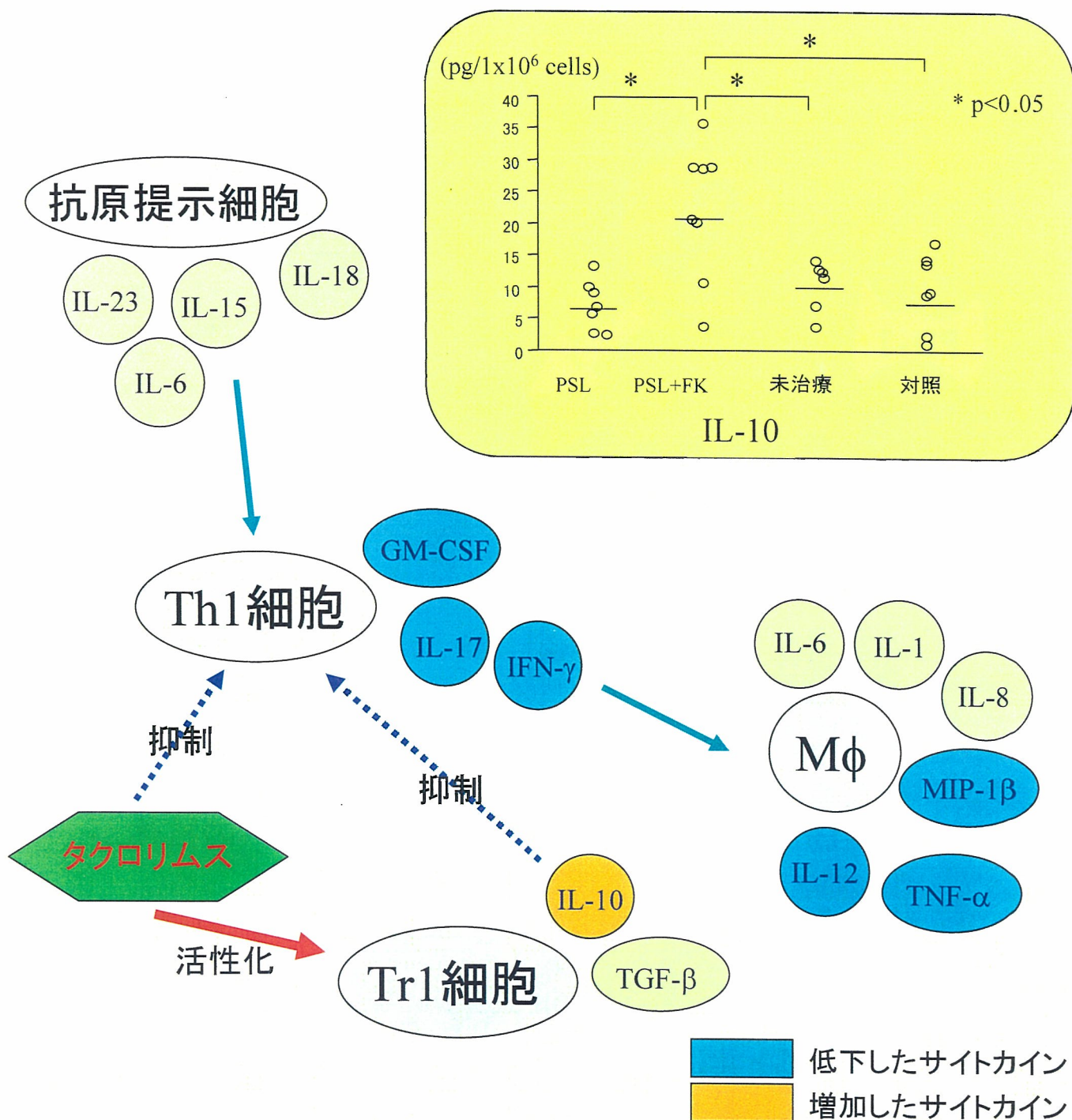


Figure 4b
抗Ach.R.abの有無別AIRE発現量の比較

解 説

1. 胸腺腫におけるAutoimmune regulatory element (AIRE) 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群では高値であった
2. 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

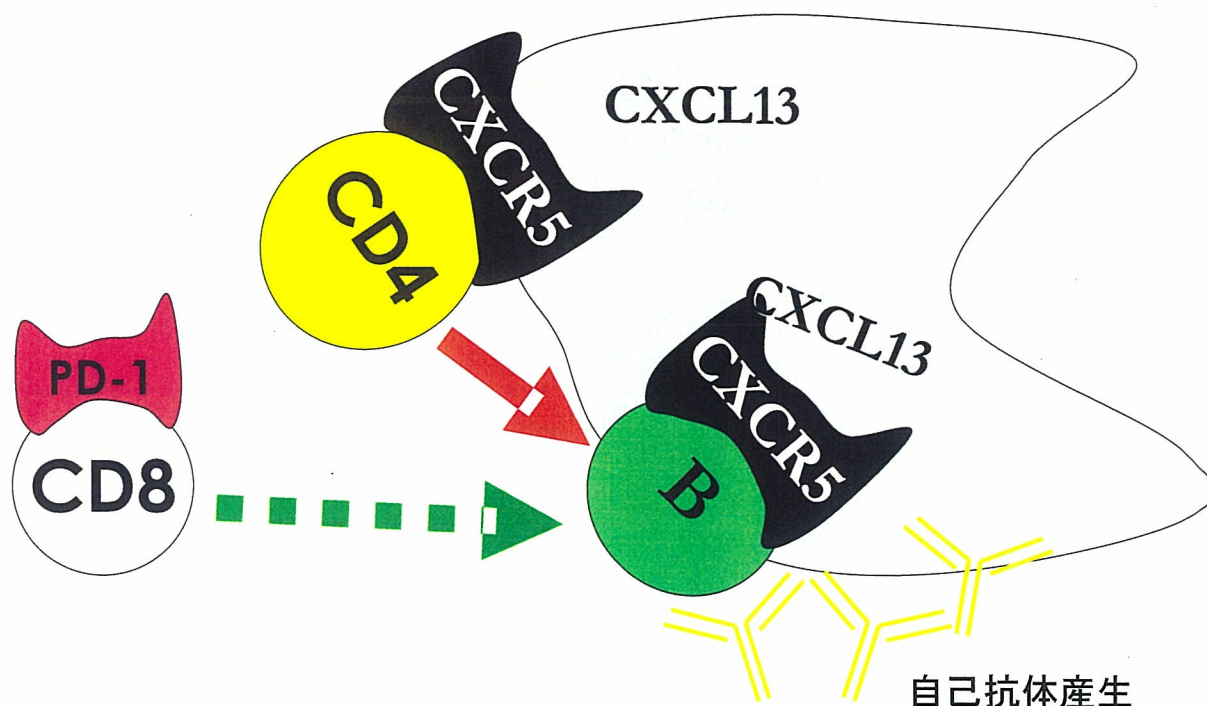
タクロリムスのサイトカインネットワークに与える影響について



解説

1. 重症筋無力症患者の末梢血単核球を培養し、各種サイトカインを測定した。
2. タクロリムス投与群ではIL-17, GM-CSF, IFN-γ, IL-12, TNF-α, MIP-1βの産生低下と、IL-10の産生亢進をみとめた。
3. サイトカインネットワークの変化を検討することにより、タクロリムスの作用機序解明に新たな可能性を与えるとともに、重症筋無力症治療の評価に有用である可能性が示唆された。

重症筋無力症におけるPD-1シグナル



1. 重症筋無力症では抗体産生を制御しているリンパ球の機能が変調している。
2. 重症筋無力症ではアセチルコリン受容体への抗体が作られ、筋力が低下する。
3. 特殊なCD4 Tリンパ球(受容体CXCR5を持つ)はB細胞に抗体産生を命令する。
4. 重症筋無力症ではCXCR5を持つCD4 Tリンパ球が増加すると共に、免疫にブレーキを
5. かける受容体PD-1を持つCD8 Tリンパ球が減少している。

重症筋無力症患者の自己抗体を 認識する中和抗体の作製

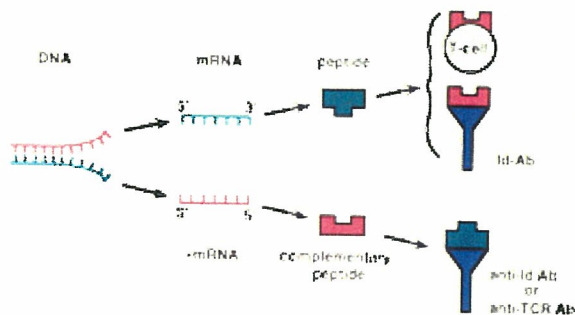


図1. コンプリメンタリーペプチドの導入

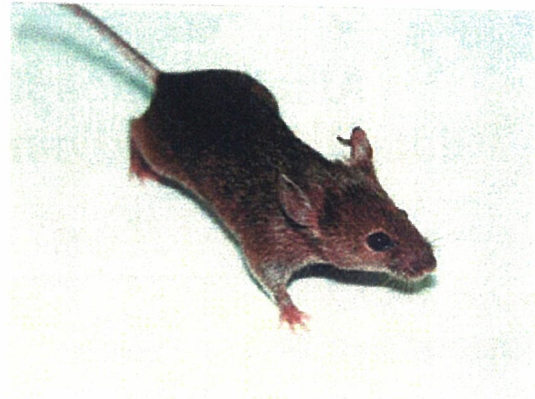


図2. KMマウス™(ヒト抗体産生マウス)

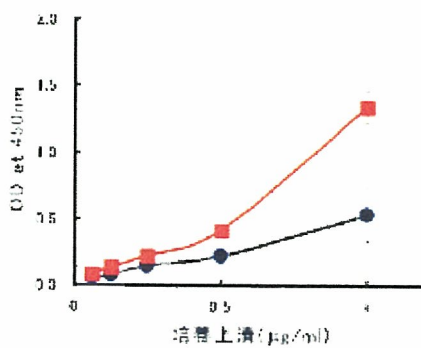


図3. 作製したモノクローナル抗体はペプチド (■) および mAb35 (●) の認識が可能

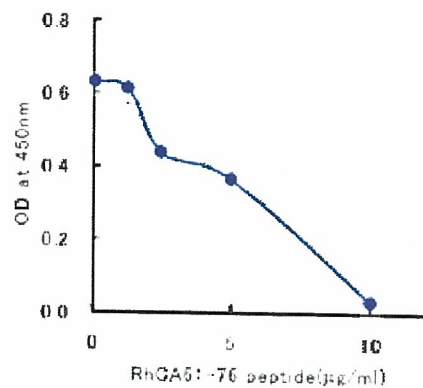


図4. モノクローナル抗体の mAb35 への結合はペプチドにより阻害される。

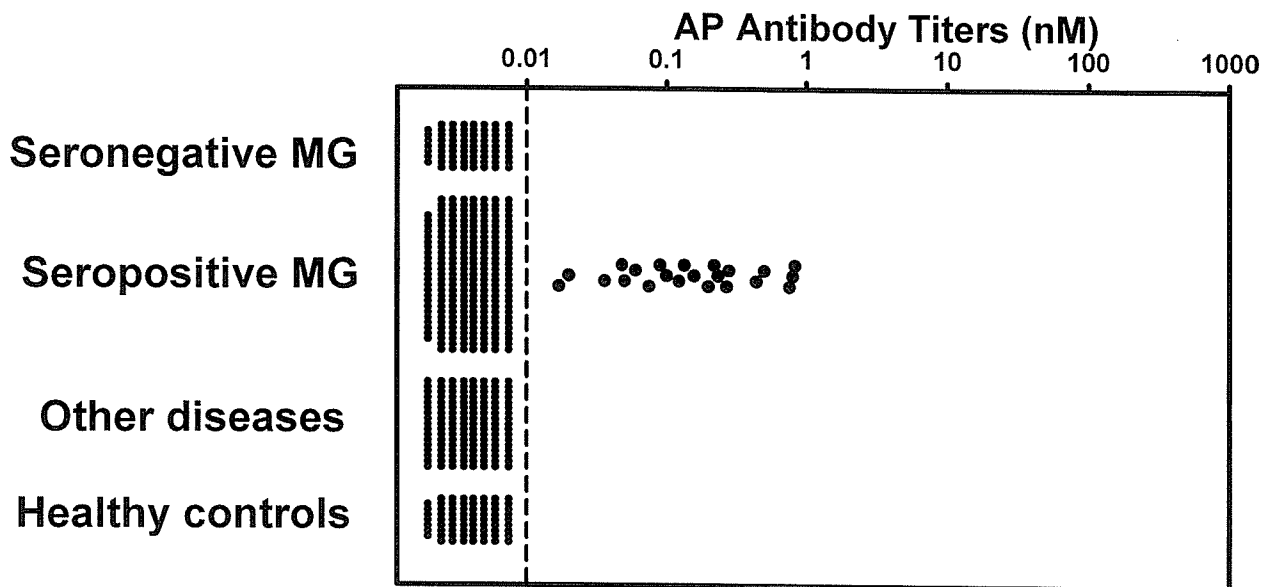
解 説

1. コンプリメンタリーペプチドによって得られる抗体は、重症筋無力症の原因である自己抗体を認識する。
2. KMマウス™(ヒト抗体産生マウス)は、マウスの抗体ではなくヒトの抗体を産生する。
3. KMマウス™によって得られた抗体はヒトに対して抗原性のない、中和抗体を提供可能である。
4. コンプリメンタリーペプチドをKMマウス™ に応用することにより安全な中和抗体の作製が可能である。

重症筋無力症と抗AP抗体

NHO 宇多野病院 脳神経筋センター

Alkaline phosphatase antibody titers detection by radioimmunoassay



解説

重症筋無力症患者さんの血清中に新たな抗体(抗アルカリフォスファターゼ抗体:抗AP抗体)が見つかりました。

この抗体をもっている患者さんは重症化する傾向があるので注意が必要ですが、従来の胸腺摘除術やステロイド薬等の免疫抑制剤で症状は良くなります。

この新しい抗体が重症筋無力症の病気にどのように関与するかはいまだ不明で、今後の検討課題です。

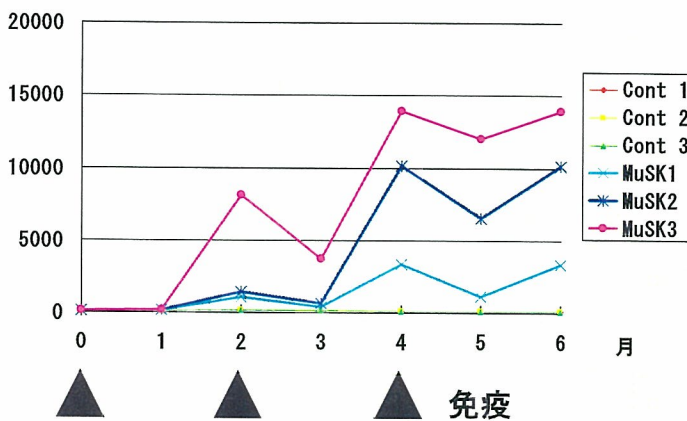
抗MuSK抗体が神経筋伝達に及ぼす作用の検討

【MuSK-MG患者IgGの吸収実験】

	MEPP振幅 (mV)	EPP quantal content (<i>m</i>)
Control (n=3)	1.35 ± 0.06	35.5 ± 2.9
抗MuSK抗体陽性MG	0.88 ± 0.04*	40.6 ± 1.7
抗MuSK抗体陽性MG + MuSK蛋白	1: 0.99 ± 0.07* 2: 0.72 ± 0.04*	1: 47.2 ± 3.5* 2: n.d.

*P < 0.01

【MuSK免疫ラットの抗MuSK抗体価】



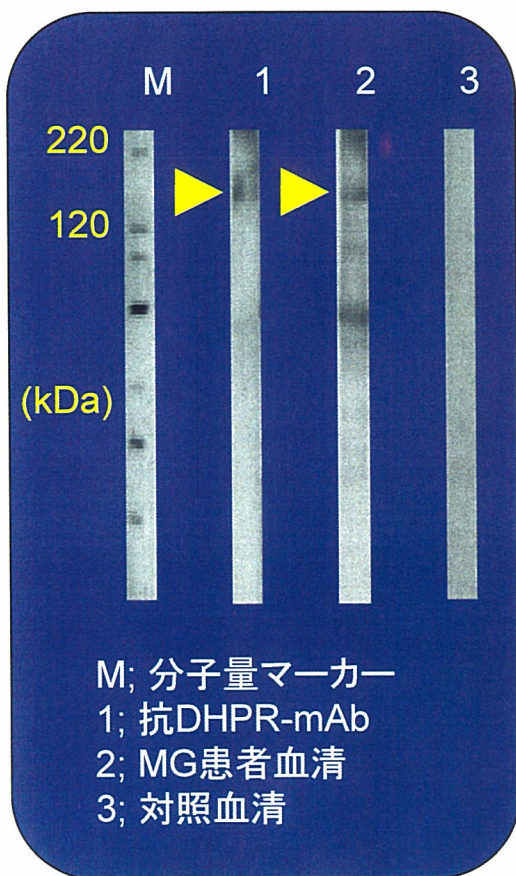
【MuSK免疫ラットの微小電極記録】

	MEPP振幅 (mV)	EPP quantal content (<i>m</i>)
Control-1	0.52 ± 0.04	n.d.
Control-2	0.49 ± 0.02	43.0 ± 4.0
MuSK-1	0.49 ± 0.01	n.d.
MuSK-2	0.56 ± 0.02	42.0 ± 3.9
MuSK-3	0.50 ± 0.02	n.d.

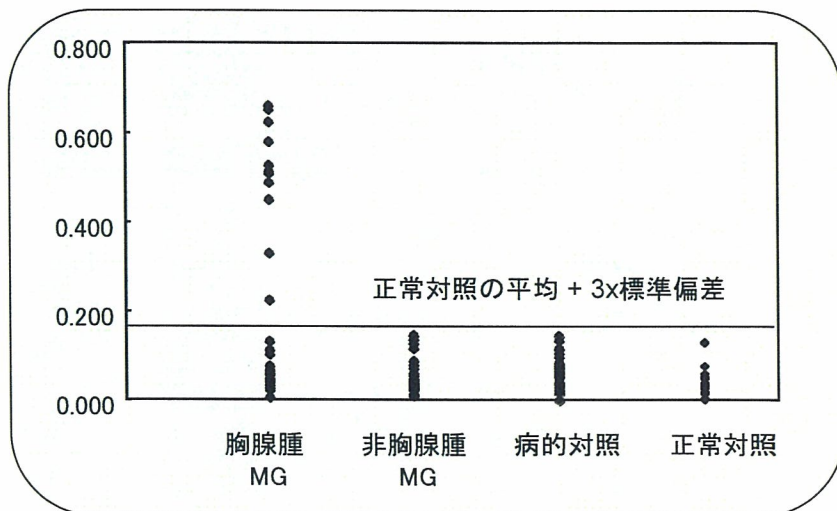
1. 精製MuSK蛋白を用いて、抗MuSK抗体陽性の重症筋無力症患者IgGから抗MuSK抗体を吸収した。抗MuSK抗体が陰性となったIgGをマウスへ passive transferしてもMEPP振幅は低下し、神経筋伝達を阻害していた。
2. 精製MuSK蛋白でラットを免疫すると抗MuSK抗体は陽性となった。
3. 抗MuSK抗体が陽性となったラットを用いて微小電極記録をおこなったが、神経筋伝達阻害は証明できなかった。

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

ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) 抗体



DHPR抗体価(OD)



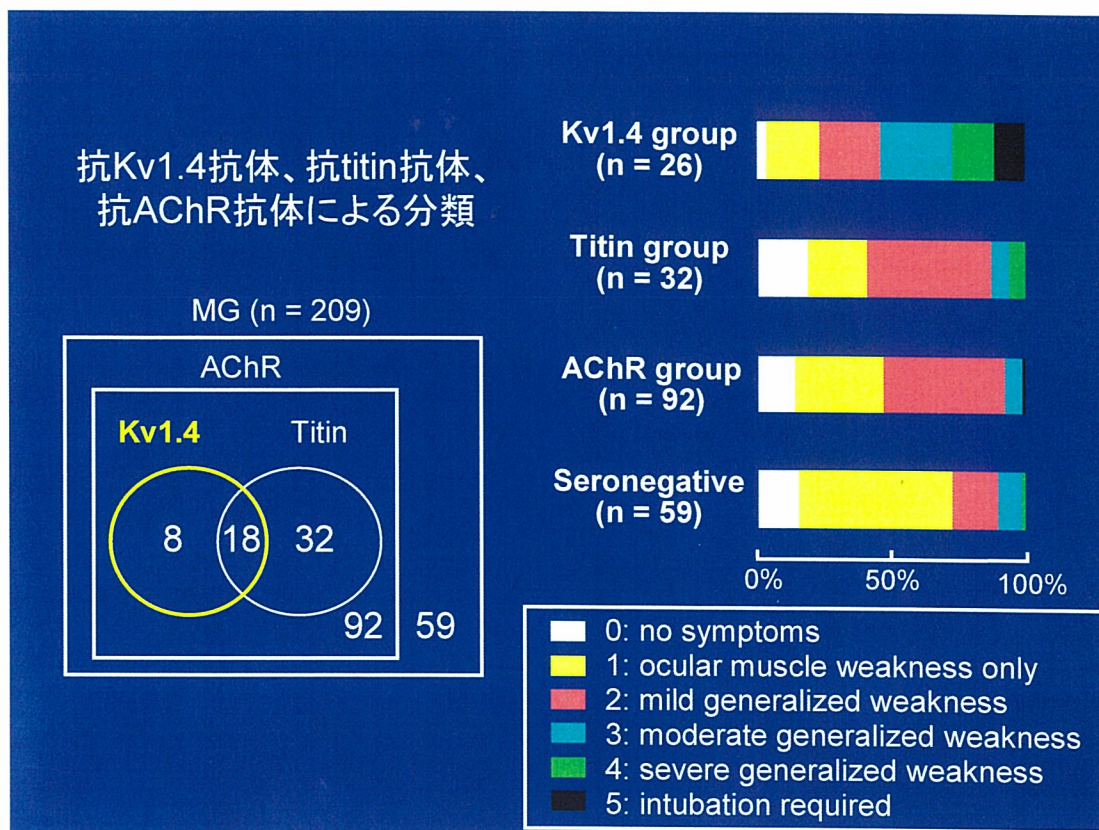
胸腺腫合併重症筋無力症のDHPR抗体陽性率
(全体; 36.7%)

発症年齢;	≥40歳 / ≤39歳	36.0% / 40.0%
病型;	全身型 / 眼筋型	43.5% / 14.3%
性別;	女性 / 男性	50.0% / 16.7%
AChR-Ab;	陽性 / 陰性	39.3% / 0.0%
RyR-Ab;	陽性 / 陰性	52.4% / 0.0%

解 説

1. Sandwich ELISAによるDHPR抗体測定法を考案した。
2. 本抗体は胸腺腫合併重症筋無力症特異的に検出された。
3. 本抗体は重症筋無力症の重要なバイオマーカーとして期待される。

自己抗体の出現パターンによる重症筋無力症の分類



解説

1. MG患者209例において抗AChR抗体、抗titin抗体、抗Kv1.4抗体はそれぞれ150例(72%)、50例(24%)、26例(12%)に検出され、抗titin抗体と抗Kv1.4抗体が検出された患者はいずれも抗AChR抗体も陽性であった。
2. 抗体測定時の各群におけるMG重症度を、MGFA分類を基に6段階に分類し比較した結果、Kv1.4 groupが他の3群に比べ最も重症であった。