

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
(H 1 7—難治—一般—0 1 6)

平成19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20年(2008年)3月

目 次

I. 総括研究報告	9
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 の臨床と病態解析	
1. 日本人多発性硬化症患者の QOL 調査～多施設大規模調査～	27
独立行政法人国立病院機構札幌南病院神経内科 菊地 誠志、他	
2. OCB 陰性、HLA-DRB1*0405 陽性の MS 症例の検討	30
独立行政法人国立病院機構札幌南病院神経内科 菊地 誠志、他	
3. 多発性硬化症における MxA 調節領域の遺伝型別の臨床的特徴及び MxA 蛋白発現量の検討	32
札幌山の上病院臨床脳神経研究施設 千葉 進、他	
4. 多発性硬化症における神経系レニン・アンジオテンシン系に関する研究	34
愛媛大学加齢制御内科 三木 哲郎、他	
MS の免疫病態解析	
5. 中枢神経組織の炎症時に増加する CD4 ⁺ CD25 ⁺ 細胞の意義について	36
金沢医科大学神経内科 松井 真、他	
6. 多発性硬化症における CD4 ⁻ CD8 ⁻ double-negative T 細胞の特徴：第二報	38
国立病院機構西新潟中央病院 田中 恵子、他	
7. 多発性硬化症の病原性 T 細胞における NR4A2 の役割	40
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 山村 隆、他	
8. ヒト Th17 細胞のケモカイン受容体	43
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 山村 隆、他	
9. 多発性硬化症をはじめとする脊髄炎症性疾患のサイトカイン・ケモカインプロファイル	45
九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良 潤一、他	

抗 AQP4 抗体の臨床的意義(1)

10. 膠原病に伴い視神経脊髄病変を生じた症例の臨床像解析 ～MS との相同性の検討～…………… 48
東京大学医学部附属病院神経内科
清水 潤、他
11. 多発性硬化症様症状を伴ったシェーグレン症候群
—臨床所見と抗アクアポリン 4 抗体との関連性についての検討—…………… 50
広島大学大学院脳神経内科学
郡山 達男、他
12. 抗 AQP4 抗体陽性症例の臨床像…………… 54
東京理科大学理学部
太田 宏平、他
13. 抗アクアポリン 4 抗体陽性多数例での臨床解析…………… 56
東北大学大学院医学系研究科神経内科学
糸山 泰人、他

抗 AQP4 抗体の臨床的意義(2)

14. 抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体産生の背景因子：免疫学的・遺伝学的特徴…………… 58
九州大学病院神経内科
越智 博文、他
15. 抗 AQP4 抗体日本人多発性硬化症患者における抗 AQP4 抗体と誘発電位 (EP) の関連…………… 60
九州大学病院神経内科
越智 博文、他
16. 古典型多発性硬化症と Neuromyelitis optica への Optical Coherence Tomography 利用の試み…………… 62
国立病院機構宇多野病院神経内科
田中 正美、他
17. 抗 CLDN1 抗体陽性多発性硬化症患者の特徴と抗 AQP4 抗体の関連…………… 64
九州大学病院神経内科
越智 博文、他

抗 AQP4 抗体の基礎

18. 抗 AQP4 抗体の FACS を用いた高感度検出法の開発とその意義…………… 66
九州大学大学院医学研究院神経内科学
吉良 潤一、他
19. 抗 aquaporin-4 抗体 ELISA 測定系の開発：
疾患活動性マーカーとしての抗体価…………… 68
千葉大学大学院医学研究院神経内科学
桑原 聡、他
20. NMO/OSMS 患者血清抗 AQP4 抗体が認識するエピトープの検討…………… 70
国立病院機構西新潟中央病院
田中 恵子、他

21. 抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症におけるT細胞性免疫応答の関与	72
国立病院機構長崎神経医療センター神経内科・臨床研究部	
松尾 秀徳、他	
22. AQP4抗体によるアストロサイト細胞株への影響—サイトカイン解析—	74
藤田保健衛生大学神経内科	
原 英夫、他	
MSの治療	
23. 日本人MS患者におけるIFN β 製剤の使用実態に関する全国調査—中間報告—	76
九州大学病院神経内科	
越智 博文、他	
24. 脊髄長大病変を有するNMO/OS-MSに対するIFN β 治療	78
近畿大学医学部神経内科	
楠 進、他	
25. IFN β 1bでNeuromyelitis opticaは増悪するか?	80
国立病院機構宇多野病院神経内科	
田中 正美、他	
26. LSCLを有しステロイド治療抵抗性MSに対する免疫吸着療法の有効性—血清サイトカイン、抗AQP4抗体の変動—	82
埼玉医科大学総合医療センター神経内科	
野村 恭一、他	
27. 多発性硬化症に対するMitoxantrone治療	85
信州大学医学部内科神経内科・リウマチ・膠原病内科	
池田 修一、他	
MS病態解析の基礎	
28. 温度感受性SV40ラージT抗原を用いた新たなヒト <i>in vitro</i> BBB modelの確立	87
山口大学大学院医学研究科脳神経病態学	
神田 隆、他	
29. 血液神経関門のregulatorは血管周皮細胞である	90
山口大学大学院医学研究科脳神経病態学	
神田 隆、他	
30. 健常者及び多発性硬化症患者における免疫グロブリンGの樹状細胞分化の修飾	93
東北大学大学院医学系研究科神経内科学	
糸山 泰人、他	
31. グルタミン酸毒性阻害による多発性硬化症の治療戦略	95
名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野	
錫村 明生、他	

32. Midkine 阻害による多発性硬化症の治療戦略.....	97
名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野	
錫村 明生、他	
EAE・実験的脱髄モデルを用いた病態解析	
33. 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.....	99
大阪大学医学系研究科神経内科学	
佐古田 三郎、他	
34. 実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する安定化ガレクチン9療法の試み.....	101
金沢医科大学神経内科	
松井 真、他	
35. ウイルス性脱髄モデルの中樞神経病変における免疫担当細胞の組織学的検討.....	103
金沢医科大学医学部生体感染防御学	
大原 義朗、他	
36. ウイルス誘導の多発性硬化症動物モデルであるタイラーウイルス誘導による 脱髄疾患の経口的ウイルス摂取による抑制	106
信州大学医学部保健学科	
高 昌星、他	
全国疫学調査報告	
37. アトピー性脊髄炎・アトピー関連末梢神経炎全国臨床疫学調査.....	111
九州大学大学院医学研究院神経内科学	
吉良 潤一、他	
38. 急性散在性脳脊髄炎における多発性硬化症疾患感受性遺伝子の検討.....	113
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	
自己免疫性脳炎・脳症の臨床病態	
39. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における髄液サイトカイン解析.....	116
山口大学大学院医学系研究科小児科学分野	
古川 漸、他	
40. 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎～本邦例の検討と今後の展開～.....	120
鹿児島大学歯学総合研究科神経内科・老年病学	
有村 公良、他	
41. 神経 Sweet 病と他の脳炎・脳症・髄膜炎との鑑別について.....	123
国立病院機構宮城病院臨床研究部・神経内科	
久永 欣哉、他	
42. 多数例による橋本脳症の臨床・免疫学的解析.....	126
福井大学医学部第二内科	
米田 誠、他	

HAMの病態解析

43. HAM に対する minocycline hydrochloride の治験 128
鹿児島大学歯学総合研究科神経内科・老年病学
有村 公良、他
44. HLA-A24 はウイルス量を減少させるが HAM 発症のリスクを上げる 131
鹿児島大学医学部難治性ウイルス病態制御研究センター
出雲 周二、他
45. HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ 遺伝子の HAM 患者末梢血中における高発現 133
金沢医科大学医学部生体感染防御学
大原 義朗、他
46. HAM/TSP に対する新規治療法開発に向けての検討 136
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学
中村 龍文、他

MGの臨床病態

47. 2006 年重症筋無力症全国臨床疫学調査—中間報告— 139
九州大学病院神経内科
越智 博文、他
48. 小児発症重症筋無力症の病態に関する研究 144
瀬川小児神経学クリニック
野村 芳子、他
49. 高齢（75 歳以上）発症重症筋無力症の臨床的検討 147
独立行政法人国立病院機構札幌南病院神経内科
菊地 誠志、他
50. 重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討 150
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
本村 政勝、他

MGの液性免疫

51. Sandwich ELISA による重症筋無力症患者血清中の idiotype 抗体の測定 152
藤井政雄記念病院
荒賀 茂、他
52. 重症筋無力症の興奮収縮連関における自己抗体の検討：
抗 RyR 抗体、抗 DHPR 抗体の IgG Subclass 解析 154
金沢大学保健管理センター
吉川 弘明、他
53. 一過性新生児重症筋無力症が疑われた抗 MuSK 抗体陽性母児例 156
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
本村 政勝、他

54. ヒト MuSK 自己抗体がラット運動終板再生に及ぼす影響	158
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	
本村 政勝、他	
55. 抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 IgG の作用の検討—AChE との関連性について—	161
長崎神経医療センター神経内科・臨床研究部	
松尾 秀徳、他	
MG の胸腺	
56. 重症筋無力症患者胸腺における制御性 T 細胞と Th17 細胞の解析	163
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍児、他	
57. 重症筋無力症における胸腺異常—正常対照との質的差異—	165
広島大学大学院脳神経内科学	
郡山 達男、他	
58. 胸腺細胞の正の選択により発現される RANKL を介した胸腺髄質形成	169
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	
59. 重症筋無力症胸腺のシグナル伝達異常	171
西多賀病院神経内科	
小野寺 宏、他	
GBS・FS の臨床と病態	
60. GQ1b-seronegative Fisher 症候群における血清学的検討	173
山口大学大学院医学研究科脳神経病態学	
神田 隆、他	
61. Bickerstaff 型脳幹脳炎における抗ガングリオシド抗体の反応特異性の検討	176
近畿大学医学部神経内科	
楠 進、他	
62. ギラン・バレー症候群における髄液中へのアルブミン漏出の検討	178
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	
免疫性ニューロパチー：CIDP・MMN の病態	
63. 神経根磁気刺激を用いた活動依存性伝導ブロックによる MMN と ALS の鑑別	180
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍児、他	
64. GBS・CIDP における CD1 遺伝子多型	182
北里大学医学部神経内科学	
荻野 美恵子、他	

65. CIDP の治療反応性と長期予後.....	185
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	
新規治療法の開発	
66. Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法.....	187
千葉大学大学院医学研究院神経内科学	
桑原 聡、他	
67. Stiff-person 症候群に対するタクロリムス治療の試み.....	189
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍兒、他	
68. 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) に対するステロイド療法の有効性： Aβアミロイドの免疫原性との関連で.....	191
信州大学医学部内科神経内科・リウマチ・膠原病内科	
池田 修一、他	
筋疾患の病態解析	
69. 炎症性ミオパチーの臨床像：筋生検症例の解析から.....	194
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	
70. 炎症性筋疾患におけるサイトカイン・ケモカインに関する検討.....	196
東京大学医学部附属病院神経内科	
清水 潤、他	
71. 筋疾患の鑑別診断における抗 SRP 抗体の意義.....	198
慶応義塾大学神経内科	
鈴木 則宏、他	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	201
IV. イラスト.....	225

I. 總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

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 19 年度はその 2 期目の最終年次にあたり、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) 患者の全国 QOL 調査を初めて実施し、MS 患者の QOL が身体障害度によってのみ規定されているのではなく、医療スタッフとの関係、情報量・情報源によって大きく変わり、心理的適応がきわめて重要であることが明らかとなった。(2) 日本人 MS 患者に対する IFN β 製剤の使用実態に関する全国調査を実施した。抗 AQP4 抗体/NMO-IgG 陽性例では原疾患の増悪や効果不十分・無効により中止する例が多く、IFN β への治療反応性が異なることが考えられた。(3) 重症筋無力症 (MG) 全国臨床疫学調査を実施し、患者数 15,100 人、有病率 11.8 人/10 万人と推定された。1987 年の調査時 (患者数 6,000 人、有病率 5.1 人) に比べると約 2.5 倍に増加していることが明らかとなった。(4) アトピー性疾患に伴う脊髄炎・末梢神経炎を同時に全国調査し、アトピー関連脊髄炎と末梢神経炎には両者の合併・移行例があることが明らかとなった。

研究においては、以下のような研究成果があがった。(1) 抗 AQP4 抗体価と臨床像との関連が明らかとなった。高力価の抗 AQP4 抗体陽性例は、高度の視力障害の頻度は長大な脊髄病巣を伴う抗体陰性視神経脊髄型 MS (OSMS) と同程度であるが、脊髄炎や車椅子生活に陥る頻度はむしろ低い。一方、有意に巨大な脳病巣の頻度が高く、拡散強調画像で血管原性浮腫を呈する。また、抗体陽性例では IFN β 中止例が多く、ステロイド治療抵抗性の場合にはIVIg や血液浄化療法が有効である可能性が示唆された。(2) 抗 CLDN1 抗体陽性率が抗 AQP4 抗体陽性 MS と抗体陰性 OSMS で高く、前者は液性免疫の亢進を、後者は強い組織破壊を反映していると考えられた。(3) 抗 AQP4 抗体産生には HLA-DPBI*0501 が遺伝的背景因子となっている可能性が考えられた。(4) AQP4 の第一・第四細胞外ドメインが抗原性に関わっていることが明らかとなった。(5) FACS による抗 AQP4 抗体の高感度検出系が確立された。(6) ヒト Th17 細胞の移動・遊走には CCR-CCl2 系が重要であることが明らかとなった。(7) オープン核内受容体転写因子 NR4A2 が病原性 T 細胞のサイトカイン産生を特異的に制御し、MS の治療標的分子になりうる可能性が示唆された。(8) エダラボンや安定化ガレクチン 9、グルタミン酸毒性阻害薬、また中和抗体や RNA aptamer を用いた midkine 阻害により実験的自己免疫性脳脊髄炎が抑制されることが明らかとなり、新規治療法として期待される。(9) 脊髄炎症性疾患では、髄液サイトカインプロファイルが疾患ごとに異なることが初めて明らかとなった。(10) 血液脳関門および血液神経関門の *in vitro* model が確立された。炎症性中枢神経および末梢神経疾患の病態解明に大きく寄与する。(11) 高齢発症 MG では球症状が多く、重症例が多いことが明らかとなった。(12) MG における摂食・嚥下障害は、舌骨上筋群や咽頭収縮筋等の嚥下関連筋群の筋力低下に由来する 경우가多く、誤嚥や咽頭残留の原因となっていることが明らかとなった。(13) 抗リアノジン受容体 (RyR) 抗体と抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) 抗体が神経筋接合部障害に関与していることが示唆された。(14) 胸腺の免疫学的な活動性は、高齢 MG では若年 MG よりも低いことが明らかとなった。(15) フィッシャー症候群では IgG 抗 GQ1b 抗体に加え、GM1/GT1a 複合体抗体や GD1c や GalNAc-GM1b に対する抗体も補助診断マーカーとして有用であることが明らかとなった。(16) Bickerstaff 型脳幹脳炎における抗 GQ1b 抗体は、GQ1b の糖鎖に対する特異性がより強い抗体であることが明らかとなった。(17) Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う高容量化学療法とサリドマイド療法の効果が明らかとなった。

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）、有村公良（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）、越智博文（九州大学病院神経内科）、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）、佐古田三郎（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学）、清水 潤（東京大学医学部附属病院神経内科）、鈴木則宏（慶應義塾大学医学部神経内科）、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（国立病院機構西新潟中央病院）、田中正美（国立病院機構宇多野病院）、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）、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）、山村隆（国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部）、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）、小野寺宏（国立病院機構西多賀病院）、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）、千葉進（札幌山の上病院神経内科・脳神経研究施設）

A. 研究目的

免疫性神経疾患は近年増加が著しく、2004年に実施した多発性硬化症(MS)全国臨床疫学調査においても顕著な増加(全国推定有病率約7.7人/100,000人)が示された。重症筋無力症(MG)をはじめとして、治療法は大きく進歩し軽快者も多くみられるようになってきてはいるものの、MG以外では根治的な治療法は開発できておらず、たとえばMSでインターフェロンベータ(IFN β)により約30%再発を減らし長期的な障害の進行をわずかに抑えることが可能になっているに過ぎない。そこで本研究班は、このような根治的な治療法がなく重篤な後遺症を残すことが多い免疫性神

経疾患のうち、MS、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・フカセ症候群の 7 指定対象疾患並びに関連する免疫性神経疾患 (HAM、アトピー性脊髄炎、傍腫瘍性神経症候群、特発性筋炎等) を対象に全国規模での調査研究班を組織し、臨床疫学調査と分子神経免疫学的研究を実施し、疾患サブタイプ個別の治療指針の作成、独創的な新規治療法の開発を行うことを目的とした。すなわち、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、および 4) 発症予防法を発見することを目的とした。

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、個人情報が出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)

MS の臨床と病態解析：菊地 (札幌

南病院) らが中心となり、わが国で初めて、「日本人多発性硬化症患者の QOL 調査」が実施された。評価尺度として、FAMS (MS 特異的 QOL 尺度)、NAS-J (心理適応尺度)、EQ5D (効用値) が用いられた。FAMS トータル点数と身体障害度 (EDSS) とは負の相関が認められたが、FAMS 下位項目の「社会・家族との関係」と EDSS には有意な相関が認められなかった。「一般的満足度」との相関も極めて小さかった。日常生活に関連が深いと思われる QOL 下位項目では、身体障害度の高さは低い QOL に直結しなかった。一方で、医療スタッフとのコミュニケーションや MS に関する情報は QOL に正の効果を及ぼしていた。NAS-J と EDSS は、疾患の受容を除いて関連を認めなかった。また、NAS-J と FAMS との強い相関から、QOL には心理適応が極めて密接に関与していることが明らかになった。FAMS 下位項目のパス解析から、コミュニケーション・情報などの FAMS への影響は、ほとんどが NAS-J を介していることが明らかになった。今後の介入試験のターゲットとして、心理適応は重要かつ必須の要素であると考えられる。

菊地 (札幌南病院) らは、オリゴクローナルバンド (OB) 陰性 DRB1*0405 陽性 MS の臨床的特徴を検討したが、明らかな特徴を見出すには至らなかった。症例数が少ない可能性があり、今後の症例の蓄積が必要である。千葉 (札幌山の上病院) らは、MS 患者の *MxA* 遺伝子調節領域の nt-88 の SNP に着目して、臨床画像的特徴を検討した。nt-88 に T を有する遺伝子型群では、径 3cm 以上の脳病変および側脳室周囲病変が多く、皮質下病変が少ない傾向がみられ、また IFN β への治療反応性も悪い

可能性が示唆された。*MxA* 遺伝子調節領域の SNP は MS の病態修飾因子である可能性がある。三木（愛媛大）らは、MS 髄液を用いて MS における神経系レニン-アンジオテンシン系について検討した。その結果、MS ではアンジオテンシノーゲン含有血管周囲性アストロサイトが減少しているため髄液アンジオテンシン II 濃度が低下し、代償的にアンジオテンシン変換酵素が増加して、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン II への変換が増大する方向に働いていることが明らかとなった。アンジオテンシン II 濃度低下に伴い、血液脳関門の tight junction 蛋白 (claudin) の減少や AT2 受容体を介した神経保護作用が低下している可能性が考えられる。

MS の免疫病態：松井（金沢医大）らは、急性期 MS において制御性 T 細胞とされる $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 細胞を解析し、末梢血および髄液中でも $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 細胞が増加していることを明らかにし、増加した制御性 T 細胞が炎症を抑制しきれていない可能性を指摘した。田中（西新潟中央病院）らは、MS 患者末梢血の $CD4^+CD8^-$ 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。山村（精神・神経センター）らは、ケモカイン受容体の発現に着目し、ヒト Th17 細胞は $CCR2^+CCR5^-$ T 細胞であり、ヒト Th17 細胞の移動・遊走には CCR-CCL2 系が重要であることを明らかにした。また山村（精神・神経センター）らは、MS 患者由来末梢血 T 細胞を用いたマイクロアレイ解析により同定したオーファン核内受容体転写因子 NR4A2 が病原性 T 細胞のサイトカイン産生を特異的に制御することを明らかにした。NR4A2 を標的分子とす

る MS の新規治療法の開発に繋がる可能性がある。吉良（九大）らは、アトピー性脊髄炎や視神経脊髄型 MS、HTLV-1 関連脊髄症などの脊髄炎症性疾患の髄液サイトカインを網羅的に同時に解析し、疾患毎にサイトカインプロファイルが異なることを明らかにした。視神経脊髄型 MS (OSMS) では、抗 AQP4 抗体の有無に関わらず IFN γ や IL-17 などの Th1/Th17 サイトカインが上昇し、一方、アトピー性脊髄炎では IL-9 や eotaxin などの Th2 サイトカイン・ケモカインが高値であることが見出された。疾患の病態解明に繋がると期待される。

抗 AQP4 抗体の臨床的意義：清水（東大）らは、膠原病に伴い脊髄病変を生じた症例には一次性シェーグレン症候群が多く、臨床像は視神経脊髄型 MS に類似することを報告した。また郡山（広島大）らは、シェーグレン症候群の経過中に MS 様病変を来した症例を検討し、抗 AQP4 抗体陽性例の臨床像は視神経脊髄型 MS に類似することを報告した。治療では、ステロイド抵抗性の場合には抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず IVIg が有効である可能性を指摘した。太田（東京理科大）らは、MS 連続 127 例のうち抗 AQP4 抗体陽性例は 11 例 (8.9%) であり、治療として免疫吸着療法が有効であることを報告した。糸山（東北大）らは、抗 AQP4 抗体陽性 242 例の臨床像を解析した。陽性例は圧倒的に女性優位 (男:女=1:10) で、発症年齢は 30 台後半にピークを認め、重症度が高かった (EDSS 中央値 5.5)。OB も 13% の症例で陽性であった。IFN β 治療では、43 例中 36 例が副作用による中止か無効例であった。

抗 AQP4 抗体の臨床的意義：越智（九大）らは、抗 AQP4 抗体価と免

疫遺伝学的背景との関連を検討した。低力価群は抗 AQP4 抗体陰性視神経脊髄型 MS と同様に Th1 シフトを示し、一方、高力価群は液性免疫が優位な傾向を示した。また抗 AQP4 抗体産生には HLA-DPB1*0501 が遺伝的背景因子となっている可能性が指摘された。また越智（九大）らは、抗 AQP4 抗体の有無と誘発電位異常との関連を検討し、抗 AQP4 抗体陽性者では、視覚誘発電位での誘発不能例が抗体陰性 MS より有意に多く視神経障害が高度であること、一方、上肢体性感覚誘発電位での異常は有意に少なく頸髄後索路楔状束の障害が軽度であることを明らかにした。田中（宇多野病院）らは optic coherence tomography を用いて視神経炎による軸索変性を評価する方法を紹介した。MS 患者での視神経変性の評価に有効である可能性がある。越智（九大）らは、抗 AQP4 抗体の有無により MS を分類（抗 AQP4 抗体陽性 MS、抗 AQP4 抗体陰性 OSMS、通常型 MS）し、抗 CLDN1（claudin domain containing 1）の臨床的意義を検討した。その結果、抗 CLDN1 抗体は抗 AQP4 抗体陽性 MS でのみ有意に陽性率が高く、横断性脊髄炎を呈する割合も有意に高率であった。抗 AQP4 抗体陽性者は抗 CLDN1 抗体のみならず抗核抗体などのその他の自己抗体の陽性率も高く、液性自己免疫の亢進が抗体産生の背景因子と考えられた。一方、抗 AQP4 抗体陰性 OSMS ではその他の自己抗体の陽性率は高くなく、抗 CLDN1 抗体は強い組織破壊を反映しているものと考えられる。

抗 AQP4 抗体の基礎：吉良（九大）らは抗 AQP4 抗体の新たな検出システムとして FACS による高感度検出系を確立した。この系を用いること

で生体内の native な AQP4 を認識することが可能となり、感度・特異度ともに向上することが期待される。桑原（千葉大）らは ELISA 法により抗 AQP4 抗体価を測定し、抗体価が再発と相関し、疾患活動の指標として有用である可能性を指摘した。田中（新潟大）らは抗 AQP4 抗体が認識するエピトープを検討し、AQP4 の第一・第四細胞外ドメインが抗原性に関わっていることを明らかにした。松尾（長崎神経医療センター）らは、抗 AQP4 抗体陽性 MS で AQP4 の T 細胞エピトープを同定し、抗体とともに T 細胞が病態に関与していることを明らかにした。原（藤田保健衛生大）らは、NMO-IgG 陽性患者血清でアストロサイト細胞株を刺激すると、IL-17 に加え IL-4 の産生が増加することを明らかにした。これらのサイトカインが NMO 病態形成に関与している可能性が考えられる。

MS の治療：越智（九大）らは日本人 MS 患者における IFN β 製剤の使用実態に関する全国調査を実施した。IFN β 治療中止は 308 例中 114 例（37%）で認められ、中止の理由としては副作用が 40%と最も多く、次いで患者の希望が 30%であった。抗 AQP4 抗体/NMO-IgG の有無で検討すると、治療中止は陽性群（n=17）で 82%、陰性群（n=45）で 44%と陽性群で有意に高率であった。また、陽性群では中止の理由として原疾患の増悪をあげたものが 36%と最も多く、次いで効果不十分ないしは無効、副作用がともに 29%であった。抗 AQP4 抗体/NMO-IgG 陽性例では IFN β への治療反応性が異なることが考えられる。

楠（近畿大）らは、3 椎体以上の長大な脊髄病変を有する 6 症例に対する IFN β の治療効果を、抗 AQP4 抗体

の有無により比較検討した。抗体陽性例は4例でいずれもIFN β 治療が無効であった。一方、抗体陰性例ではIFN β 治療開始後に再発回数の減少が認められた。田中（宇多野病院）らは、抗AQP4抗体陽性例に対するIFN β 治療効果を検討した。治療開始3ヶ月以内の再発率は陽性例でも増加せずむしろ減少傾向であったが、治療一年後では、通常型MSで再発率が有意に低下したのに比べ、陽性例では再発率の低下が認められなかった。野村（埼玉医大）らは、ステロイド治療抵抗性MS27例において免疫吸着療法（IAPP）の有効性を検討した。ステロイド治療抵抗性MSでは長大な脊髄病変を有する症例が多く（85.1%）、これらの症例の65.2%でIAPPが有効であった。またIAPPにより抗AQP4抗体も除去できることが明らかとなり、抗AQP4抗体陽性例で有効な治療法である可能性がある。池田（信州大）らは、IFN β 無効あるいは副作用により治療継続が困難であったMS4例に対してmitoxantrone治療を行い、その有効性と安全性を検討した。一年間の治療では再発率の減少を認め、重篤な副作用は認められなかった。しかし、治療終了後早期に複数回の再発を繰り返す患者もみられ、投与期間を含めた日本人に最適な投与方法の確立が必要である。

MS病態解析の基礎：神田（山口大）らはヒト脳微小血管内皮細胞（HBMECs）の一次培養を行い、HBMECs由来条件的不死化細胞株の樹立に成功した。単離した内皮細胞群は温度感受性を示すと同時にバリアー構成内皮としての性質をよく保持しており、*in vitro* 血液脳関門（BBB）モデルとして期待される。また神田（山口大）らは、ヒト坐骨

神経より血液神経関門（BNB）構成細胞である神経内膜微小血管内皮細胞（PnMECs）および血管周皮細胞（pericyte）の単離にも成功し、*in vitro* BNBモデルを確立した。その結果、BNBではpericyteが液性因子を介しPnMECsのバリアー機能を高めており、BBBでastrocyteが果たすべき役割をBNBではpericyteが担っている可能性が明らかとなった。BNBを直接制御することで、難治性自己免疫性末梢神経障害の治療が可能となることが期待される。

糸山（東北大）らは、末梢血単球に対するIgGの影響を検討した。その結果、IgGが樹状細胞の分化を制御し、免疫細胞の中樞神経系への浸潤抑制とTh1応答を抑制することでMS再発を抑制している可能性が示された。錫村（名大）らは、ミクログリアおよび腹腔マクロファージの炎症反応と神経細胞傷害に対するギャップ結合阻害剤carbenoxolone（CBX）およびグルタミンナーゼ阻害剤6-diazo-5-oxo-L-norleucine（DON）の効果を検討した。また、CBXおよびDONの投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）抑制効果について検討した。その結果、CBXとDONはグルタミン酸毒性による神経細胞死を抑制し、EAEの軽症化をもたらすことが明らかとなった。これらの薬剤を用いたグルタミン酸毒性阻害は、MSの新たな治療法として期待される。また錫村（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なる可能性がある。

EAE・実験的脱髄モデルを用いた病態解析：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こと、中枢神経におけるミクログリアの活性化が抑制されることがその機序として考えられる。松井（金沢医大）らは、EAE 発症後に安定化ガレクチン 9 を投与することで EAE の軽症化が起こることを報告した。ガレクチン 9 には活性化リンパ球のアポトーシス誘導、炎症性サイトカイン産生抑制等の作用が知られており、これらの機序を介して EAE の軽症化が誘導された可能性がある。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。野生株 DA に比較して DALpro 接種群は、慢性期の脳において白質の海綿状変化や壊死などの変化が強くなるとともに活性型ミクログリアと CD8+リンパ球が増加しており、病変の形成にこれらの免疫担当細胞の関与があるものと考えられた。高（信州大）らは、Theiler 脳脊髄炎ウイルス（TMEV）による免疫性脱髄疾患モデル（TMEV-IDD）を用いて、TMEV-IDD 発症抑制に TMEV 経口投与が有効であることを初めて明らかにした。ウイルスの経口生ワクチンにより、MS 発症を予防できる可能性がある。

脊髄炎関連ほか：吉良（九大）らは、アトピー性疾患に伴う脊髄炎・末梢神経炎を同時に全国調査した。その結果、アトピー関連脊髄炎と末梢神経炎には両者の合併・移行例があることが明らかになった。また、

先行するアトピー性疾患により臨床像や治療効果に差が認められ、アトピー関連脊髄炎では気道アレルギーの存在下では動揺性に経過し運動麻痺を来しやすいこと、血液浄化療法の有効性が高いことが明らかとなった。一方、寄生虫性脊髄炎では長い脊髄病変を有する例が多く、末梢神経障害を来しにくい可能性が指摘された。原（九大）らは、ADEM31 例（男 15 女 16）の臨床像と遺伝要因の検討を行った。ADEM 症例の発症年齢（中央値）は 7 歳（11 か月～51 歳）で、23 例が感染後、4 例がワクチン接種後であった。74%に発熱を認め、歩行障害（58%）、意識障害（45%）で発症し、軽度の炎症所見と髄液細胞増多を認めた。病変は皮質下白質（57%）、脳室周囲白質（63%）、脳幹（43%）、小脳（33%）、脊髄（27%）に認められた。MS に疾患感受性を示すことが報告されている *HLA-DR* 遺伝子、*IL2RA* 遺伝子、*IL7R* 遺伝子の解析を行い、ADEM 群と対照群で相関解析を行ったが、遺伝子型頻度、アレル頻度ともに有意な相違は認められなかった。ADEM は MS とは異なる遺伝的背景で発症する可能性がある。

(2) 免疫性脳炎・脳症

古川（山口大）らは、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（NHALE）における免疫動態を、髄液サイトカインの解析により単純ヘルペス脳炎（HSE）と比較検討した。両者とも IL-6 と IL-10 の有意な上昇を認め中枢神経内での炎症の存在が示唆された。NHALE 群では IFN γ の上昇がなく、ウイルス感染が病態の主体でないことが示唆された。また NHALE 群では sTNFR1 の上昇がなく、組織破壊が顕著でなく HSE 群に比べ予後が良好であるこ

とに関連している可能性が考えられた。有村（鹿児島大）らは、非ヘルペス性辺縁系脳炎 75 例中 25 例（33%）で抗 VGKC 抗体が陽性であったことを報告した。抗 VGKC 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の特徴として、1) 亜急性の経過をたどる、2) 髄液で著明な炎症所見を呈さない、3) SIADH に起因する低ナトリウム血症を呈することがある、4) 胸腺腫を合併することがある、5) 副腎皮質ステロイド剤に良好に反応する、6) 再発・再燃例や acquired neuromyotonia への移行例が存在する、ことが挙げられる。

久永（宮城病院）らは、神経 Sweet 病と神経ベーチェット病との鑑別には皮膚生検所見と HLA が有用であるが、非ヘルペス性辺縁系脳炎や橋本脳症など他の脳炎・脳症との鑑別には、好中球の動態とともに現在検索可能となっている抗 GluR 抗体や抗 N 末 α -enolase (NAE) 抗体などの測定が有用であることを報告した。米田（福井大）らは、抗 NAE 抗体が橋本脳症患者の 57% で陽性であり、橋本脳症診断における抗 NAE 抗体の有用性を報告した。また、抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症患者は、副腎皮質ステロイド剤による治療反応性が良好な急性脳症型の一群であることを明らかにした。

(3) HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)

有村（鹿児島大）らは、HAM 患者に対する Minocycline hydrochloride (Minomycin[®]) 長期投与の安全性、臨床効果を検討した。Minocycline 投与により歩行状態の改善が見られ、末梢血 HTLV-I proviral DNA 量の有意な減少、血清 TIMP-1 の増加 (MMP-9/TIMP-1 は減少傾向)、血清 MMP-2 の増加が認められた。

Minocycline が HAM 治療において、副腎皮質ステロイド剤や IFN α の代替または補完になりうる可能性がある。出雲（鹿児島大）らは HLA-A24 陽性 HAM 患者では HLA-A24 拘束性 CTL が発症に促進的に関与している可能性を報告した。大原（金沢医大）らは HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子の発現を検討し、HBZ mRNA の発現量が、HAM 患者では無症候性キャリアーより有意に高値であること、HTLV-1 プロウイルス量のみならず HAM の運動障害度、髄液中ネオプテリン濃度の双方と有意な正の相関を示すことを明らかにした。HAM 発症に HBZ 遺伝子が関与する可能性が考えられる。中村（長崎大）らは、プロスルチアミンが HAM 患者の末梢血 HTLV-1 プロウイルス量を減少させ、HTLV-1 感染細胞に対して抗ウイルス薬として作用することを明らかにした。HAM に対する新規治療薬と成り得る可能性がある。

(4) 重症筋無力症 (MG)

MG の臨床病態：1987 年以來 18 年ぶりの MG 全国臨床疫学調査を実施した。MG の患者数は 15,100 人と推定され、1987 年の調査時（患者数 6,000 人、有病率 5.1）に比べると約 2.5 倍以上に増加していた。男女比は 1:1.7 で、人口 10 万人当たりの有病率は 11.8 人と計算された。65 歳以上発症例は 1987 年には 3.9% にすぎなかったが、2006 年調査では年齢補正前で 16.8%、1987 年を基準とした年齢補正後で 9.6% と、1987 年調査時と比べて高齢発症例が増加していることが明らかとなった。胸腺腫合併例も 33.8% と増加していた。

野村（瀬川小児神経学クリニック）らは小児発症全身型 MG の臨床的特徴を検討した。全身症状発現までの

期間は全体では 70%が 3 ヶ月以内であったが、発症年齢別にみると、3 歳未満発症例でやや長く、年長発症例で短かった。抗 AChR 抗体は成人発症例に比し低かったが、他臨床型に比し、陽性率が高かった。治療は他臨床型に比し、ステロイド剤の有効・著効例が少なく、無効例、胸腺摘除術が多かった。本邦小児発症 MG に特徴的な HLA 抗原 DR9,13/DQ6,9 を有する例の割合は少なかった。小児発症全身型 MG は成人発症例に近い臨床的特徴を有し、免疫学的背景は本邦に特徴的な年少発症例とは異なる例が多いことが考えられる。

菊地（札幌南病院）らは 75 歳以上の高齢発症 MG の臨床像を検討し、女性の比率が 86.7%と高いこと、球症状が 86.7%と高率でかつ MGFA 分類 class IVb~V が 46.7%と重症例が多いことを明らかにした。副腎皮質ステロイド剤による治療を要する症例が多く、副作用の合併率も高いこと明らかとなった。副作用の少ない治療法確立が望まれる。本村（長崎大）らは MG における嚥下機能を評価し、MG における摂食・嚥下障害は、舌骨上筋群や咽頭収縮筋等の嚥下関連筋群の筋力低下に由来する場合が多く、誤嚥や咽頭残留の原因となっていることを明らかにした。MG の嚥下機能評価は治療効果を判定するうえでも有用であると考えられる。

MG の液性免疫：荒賀（藤井政雄記念病院）らはウサギにコンプリメンタリーペプチドを感作することで、抗 AChR 抗体を認識するウサギ抗イディオタイプポリクローナル抗体を作製した。また、ヒト型抗イディオタイプモノクローナル抗体を作成し、その両者を用いて sandwich ELISA 法による MG 患者血清中の自己抗体を検出する測定系を樹立した。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リアノジン受容体 (RyR) 抗体と抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) 抗体の IgG subclass 解析を行った。その結果、両抗体とも IgG subclass 1 が多く検出され、同 subclass が主体であることが明らかとなった。両抗体が共益して補体介在性障害を助長している可能性がある。

本村（長崎大）らは、抗 MuSK 抗体による一過性新生児重症筋無力症の本邦初の症例報告を行った。本村（長崎大）らは、ヒト抗 MuSK 抗体がラットの運動終板形成に及ぼす影響を検討し、アセチルコリン受容体の密度や運動終板後膜のシナプス密度が保たれ、終板面積が狭小化することを明らかにした。ヒト抗 MuSK 抗体はラットにおいてもヒト運動終板と類似した変化をもたらすと考えられる。松尾（長崎神経医療センター）らは、抗 MuSK 抗体がアセチルコリンエステラーゼ (AChE) に及ぼす作用について微小電極法を用いて検討し、抗 MuSK 抗体が AChE の作用を阻害して AChR の開口時間を延長することを明らかにした。この作用は抗 AChR 抗体では認められず抗 MuSK 抗体に特徴的な作用と考えられ、抗 MuSK 抗体陽性の MG 患者の発症機序の一つである可能性がある。

MG の胸腺：梶（徳島大）らは、MG 患者胸腺における Foxp3 陽性制御性 T 細胞と Th17 細胞を免疫組織学的に検討した。その結果、MG 合併の正常胸腺や過形成胸腺では Foxp3 陽性制御性 T 細胞が減少し、MG 胸腺では組織型にかかわらず Th17 細胞が減少していた。MG 胸腺では Foxp3 陽性制御性 T 細胞と Th17 細胞の不均衡が生じている可能性がある。郡山（広島大）らは、MG と年齢を一致させ

た対照例の胸腺病理組織の比較検討を行ない、MGにおいても高齢になるほど胸腺面積率が低下する傾向があること、高齢MGでは胚中心形成がほとんどないことを明らかにした。胸腺の免疫学的な活動性は高齢MGでは若年MGよりも低い可能性が考えられ、高齢者MGに対する胸腺摘出術の適応を考慮する上で重要な知見である。藤井（名古屋市大）らは、胸腺細胞の正の選択により発現されるRANKLが胸腺髄質形成の主要なシグナル分子であることを明らかにした。RANKLシグナルを標的とした治療法開発に繋がる可能性がある。小野寺（西多賀病院）らは、正常胸腺とMG胸腺におけるスフィンゴ脂質 sphingosine-1-phosphate (s1p) シグナルを比較検討し、s1pが過形成MG胸腺で有意に増加していること、胸腺腫では正常胸腺とs1p濃度に差がないこと、過形成MG胸腺ではs1p1受容体発現量が増加していることを見いだした。過形成MG胸腺では複数の細胞局在性シグナルが変調し、それに伴いリンパ球（s1p1発現）が増加している可能性が考えられる。

(5) ギラン・バレー症候群とフィッシャー症候群 (GBS/FS)

神田（山口大）らは、IgG抗GQ1b抗体陰性FS 24例を対象に、ガングリオシド複合体、およびカンピロバクター・リポオリゴ糖 (LOS) に対するIgG抗体を測定し、GM1/GT1a複合体抗体（24例中4例；17%）やGD1c様LOSないしはGalNAc-GM1b様LOSに対するIgG抗体（24例中6例；25%）が陽性である症例が存在することを明らかにした。FSではIgG抗GQ1b抗体に加え、GM1/GT1a複合体抗体やGD1cやGalNAc-GM1bに対する抗体も補助診断マーカーとし

て有用である可能性がある。楠（近畿大）らはBickerstaff型脳幹脳炎 (BBE)における抗ガングリオシド抗体の反応特異性について検討した。その結果、BBEにおける抗GQ1b抗体は、他のガングリオシドの共存下に立体構造の変化した抗原ではなく、GQ1bそのものの糖鎖構造に強く反応する抗体、つまりGQ1bの糖鎖に対する特異性がより強い抗体であることが明らかとなった。水澤（東京医科歯科大）らは、GBSにおける髄液へのアルブミン漏出を評価し、臨床症状との関連を検討した。アルブミン漏出が高度な群では歩行不能例が多く、F波の出現率が低い傾向にあった。アルブミン漏出が末梢神経近位部での血液脳関門あるいは血液神経関門の破綻と関連している可能性がある。

(6) 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 梶（徳島大）らは、最大随意収縮後の活動依存性伝導ブロック

(ADCB)が神経根磁気刺激で検出されることを証明した。本検査法は、多巣性運動ニューロパチー (MMN) と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との鑑別に有用で、神経伝導検査で明らかでない伝導ブロックを認めずともIVIgに反応する可能性のあるMMN患者を検出できる可能性があり注目される。荻野（北里大）らは脂質抗原提示にCD1分子が重要であることに着目し、GBS・CIDPにおけるCD1遺伝子多型を検討したが、GBSやCIDP群と健常対照群で有意な差を認めなかった。祖父江（名古屋市大）らは、CIDPの治療反応性と長期予後について検討し、CIDPでは治療早期に改善を示す症例がある一方で、5~10年以上経過した長期罹患症例では運動機能障

害・電気生理学的所見ともに改善の乏しい治療抵抗性・難治例が存在することを明らかにした。また軸索障害の有無が治療反応性を規定する重要な因子であり、軸索・髄鞘間連絡に関与する TAG-1 遺伝子が治療反応性に関与している可能性を指摘した。

(7) 新規治療法の開発

桑原（千葉大）らは Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う高容量化学療法とサリドマイド療法の効果を体系的に検討し、いずれも短～中期的には有効であったと報告した。移植療法は今後適応患者に対して、サリドマイド療法は移植適応のない患者に対しての第一選択となるものと思われるが、長期効果や副作用としての末梢神経障害の発現などについて今後の検討が必要である。梶（徳島大）らは、Stiff-person 症候群 2 例に対してタクロリムス治療を行い有効であったと報告した。今後の症例の蓄積が必要である。池田（信州大）らは、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）が高齢者の非高血圧性脳出血のみならず非対称性白質脳症を来すことを報告し、このような CAA に関連した白質脳症ではステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫療法が有効であることを報告した。

(8) 筋炎

清水（東大）らは炎症性筋疾患（皮膚筋炎 DM、多発筋炎 PM、封入対筋炎 IBM）における血清サイトカイン・ケモカインを測定した。3 群のいずれでも IP-10、MIG、IL-8、IL-12 は有意に上昇していたが、DM 群でより高値で、IL-1 β 、IL-10、TNF α 、Eotaxin、IL-1RA、IL-6、IL-15、MCP-1 は DM 群でのみ上昇、MCP-1、IL-2R は DM

群で PM 群に比較して有意に上昇していた。DM・PM・IBM の 3 群に特徴的な血清サイトカイン・ケモカイン上昇パターンが存在することが明らかとなった。鈴木（慶応大）らは、炎症細胞浸潤が少なく筋ジストロフィー症と鑑別が困難な多発筋炎の診断において、抗 SRP 抗体が有用であることを報告した。筋疾患診断において RNA 免疫沈降法による自己抗体のスクリーニングが有用であると考えられる。

C. 結論

(1) MS 患者の QOL 調査を初めて実施し、MS 患者の QOL が身体障害度によってのみ規定されているのではなく、医療スタッフとの関係、情報量・情報源によって大きく変わり、心理的適応がきわめて重要であることが明らかとなった。

(2) 日本人 MS 患者に対する IFN β 製剤の使用実態に関する全国調査を実施した。抗 AQP4 抗体/NMO-IgG 陽性例では原疾患の増悪や効果不十分・無効により中止する例が多く、IFN β への治療反応性が異なることが考えられた。

(3) 抗 AQP4 抗体陽性 MS の臨床的特徴が明らかとなった。抗力価の抗 AQP4 抗体陽性例は重度の視力障害を呈する一方、抗体陰性 OSMS に比し横断性脊髄炎や重度の脊髄障害は多くなく、巨大な脳病巣を呈する頻度が高く、特異な病像を呈することが示された。また IFN β 中止例が多く、ステロイド治療抵抗性の場合にはIVIg や血液浄化療法が有効である可能性が示唆された。

(4) 抗 CLDN1 抗体陽性率が抗 AQP4 抗体陽性 MS で高く、強い組織破壊を反映していると考えられた。

(5) 抗 AQP4 抗体産生には HLA-