

20083403/A

厚生労働省科学研究費補助金
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班

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 楠 進
平成21年(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 免疫性神経疾患に関する調査研究
楠 進 (近畿大学・神経内科) 1

II. 分担研究報告

疫学調査と臨床治験

- 多発性硬化症(MS)治療薬臨床試験の国際的状況と国内でのあり方
斎田孝彦 (宇多野病院) 15
- 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査 (第 1 報) : 疾患定義と一次調査
原 寿郎 (九州大学・成長発達医学分野) 18

抗アクアポリン 4 抗体の基礎

- AQP4 抗体検査状況および新規検査開発状況
糸山泰人 (東北大学・神経内科) 21
- FACS を用いた抗 AQP4 抗体の検出法の 高感度化と IgG サブクラス解析
三木哲郎 (愛媛大学・加齢制御内科学)、○河野祐治 (愛媛大学・加齢制御内科学) 25
- Sf9 細胞を用いた抗 AQP4 抗体の測定系の確立および Neural network を用いたヒト血清中抗 AQP4 抗体判定法の検討
清水 潤 (東京大学・神経内科) 26
- 抗アクアポリン 4 抗体の抗原結合特性についての検討
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 28

抗アクアポリン 4 抗体の病態

- 抗 AQP4 抗体のアストロサイト細胞株への影響—形態およびシグナル伝達の解析
武藤多津郎 (藤田保健衛生大学・神経内科) 30
- 抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体陽性例における T 細胞内サイトカイン・脳脊髄液中サイトカインの動向
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 32
- 抗 AQP4 抗体陽性 MS/NMO における抗原特異的 T 細胞性免疫応答
松尾秀徳 (長崎神経医療センター・臨床研究部) 34
- 経過中に抗 AQP4 抗体が陽転化した neuromyelitis optica
楠 進 (近畿大学・神経内科) 36

| | |
|--|----|
| 視神経脊髄炎 (NMO) の病態 | |
| ● 視神経炎病変を伴わない limited form of neuromyelitis optica の臨床病理学的特徴 西澤正豊 (新潟大学・神経内科) | 38 |
| ● 視神経脊髄炎の特異な免疫病態～アストロサイトパチー 糸山泰人 (東北大学・神経内科) | 40 |
| ● 多発性硬化症と Neuromyelitis optica 日本人患者における寛解期での無症候性脳 MRI 造影病変の頻度 田中正美 (宇多野病院・MS センター) | 42 |
| ● 多発性硬化症と Neuromyelitis optica での Optic coherence tomography について(第 2 報) 田中正美 (宇多野病院・MS センター) | 44 |
| 多発性硬化症・病態解析の基礎 | |
| ● IL-25 は脳毛細血管内皮細胞に局限して発現し、血液脳関門の維持を制御している 錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所) | 46 |
| ● 血液脳関門のバリア機能を増強させる薬物の同定およびそのメカニズムの検討 神田 隆 (山口大学・神経内科) | 48 |
| ● Blood-spinal cord barrier を構成するラット内皮細胞の確立と NMO 患者由来血清の blood-spinal cord barrier に及ぼす影響についての検討 神田 隆 (山口大学・神経内科) | 50 |
| ● 免疫吸着(TR・350)療法は自己抗体の IgG サブクラスにより除去能が異なる 野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター神経内科) | 52 |
| 多発性硬化症・免疫病態 | |
| ● 多発性硬化症における血管内皮前駆細胞の血中動態 郡山達男 (広島大学・脳神経内科学) | 56 |
| ● 多発性硬化症における ROR γ t 発現細胞の検討 西澤正豊 (新潟大学・神経内科) | 61 |
| ● IFN β 投与 MS 患者群・非投与群・健常者群比較による B 細胞 CDmolecule, adhesion molecule, chemokine receptor 発現解析 菊地誠志 (札幌南病院・神経内科) | 63 |
| ● MS 病態における alpha-B crystalline 自己免疫の意義 山村 隆 (国立精神神経センター・免疫研究部) | 65 |
| 多発性硬化症・臨床と病態解析 | |
| ● 多発性硬化症患者の認知機能 - BRB-N 日本語版の作成と臨床応用への試み - 菊地誠志 (札幌南病院・神経内科) | 68 |
| ● 多発性硬化症補助診断法としての ELISA による末梢血 Sema4A 測定 | |

| | |
|--|-----|
| 佐古田三郎 (大阪大学・神経内科) | 71 |
| ●血清プロテオーム解析による多発性硬化症・視神経脊髄炎の疾患活動性マーカーの網羅的探索 | |
| 桑原 聡 (千葉大学・神経内科) | 75 |
| ●日本人多発性硬化症患者の血漿中 Brain derived neurotrophic factor(BDNF) についての研究 | |
| 清水優子 (東京女子医科大学・神経内科) | 75 |
| ●多発性硬化症および抗アクアポリン4抗体陽性症例における補体系の検討 | |
| 吉良潤一 (九州大学・神経内科) | 77 |
| 脱髄モデルの解析 | |
| ●ウイルス性脱髄におけるウイルス非構成蛋白の役割 | |
| 大原義朗 (金沢医科大学・生体感染防御学) | 79 |
| ●タイラーウイルス誘導による免疫性脱髄疾患における CD70 の役割 | |
| 高 昌星 (信州大学・保健学科) | 82 |
| ●抗 Delta 抗体によるタイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患の抑制 | |
| 高 昌星 (信州大学・保健学科) | 85 |
| ●Autoimmune regulator(Aire)はエミリン抗原の胸腺内発現と EAE の発症を制御する | |
| 山村 隆 (国立精神神経センター・免疫研究部) | 90 |
| ●MOG-EAE 急性期治療手段としてのフェニトイン療法の確立 | |
| 松井 真 (金沢医科大学・神経内科) | 92 |
| 自己免疫性脳炎・脳症 | |
| ●抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の臨床像～傍腫瘍性と自己免疫性との比較検討～ | |
| 梅原藤雄 (鹿児島大学・神経病学) | 94 |
| ●多数例による橋本脳症の臨床・免疫学的解析 (続報) | |
| 米田 誠 (福井大学・第二内科) | 96 |
| ●抗グリアジン抗体陽性小脳失調症：髄液の小脳シナプス伝達に対する作用の検討 | |
| 水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学) | 98 |
| HTLV-1 関連脊髄症 | |
| ●HTLV-1 感染 T 細胞の機能異常をもたらす恒常的な Bel-3 高発現機構の解析とその制御法の検討 | |
| 大原義朗 (金沢医科大学・生体感染防御学) | 101 |
| ●HAM/TSP における HTLV-I 感染伝播の効率と polysulfate による HTLV-I 感染阻害の基礎的検討 | |
| 中村龍文 (長崎大学・感染免疫学) | 105 |
| ●HAM 脊髄活動性炎症部に浸潤している T リンパ球マクロファージ/ミクログリアには | |

| | |
|---|-----|
| IL-17 が発現している | |
| 梅原藤雄 (鹿児島大学・神経病学) | 108 |
| ●HTLV-1 キャリア外来の現状と HAM 患者の動向について | |
| 出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) | 110 |
| ●HAM 脊髄における HTLV-I 特異的 CTL およびアポトーシス細胞の検出 | |
| 出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) | 114 |
| 重症筋無力症の臨床病態と治療 | |
| ●重症筋無力症における抑うつ | |
| 鈴木則宏 (慶應義塾大学・神経内科) | 116 |
| ●MG 嚥下障害に対する簡易嚥下機能評価法と経口摂取選択基準に関する検討 | |
| 本村政勝 (長崎大学・第一内科) | 118 |
| ●胸腺摘除術式の変遷と臨床経過 | |
| 小野寺宏 (西多賀病院・神経内科) | 120 |
| ●重症筋無力症・胸腺摘出術前ステロイド治療の再評価 - 確かに術後のクリーゼを抑制 | |
| 菊地誠志 (札幌南病院・神経内科) | 122 |
| 重症筋無力症の免疫病態 | |
| ●アセチルコリン受容体 α 67-76 抗体は MG 重症度と相関する | |
| 本村政勝 (長崎大学・第一内科) | 125 |
| ●重症筋無力症の筋組織における MHC-class I の発現 | |
| 吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター)、 | 127 |
| ●AChR の MIR に対するモノクローナル抗体 (mAb35) が神経筋伝達に及ぼす作用の検討 | |
| 松尾秀徳 (長崎神経医療センター・臨床研究部) | 129 |
| ●筋無力症における新規バイオマーカーの検討; 抗 Synaptophysin 抗体 | |
| 吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター) | 131 |
| 重症筋無力症の胸腺 | |
| ●重症筋無力症に対する胸腺摘出術後の抗アセチルコリンレセプター抗体価の変動に関する検討 | |
| 藤井義敬 (名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学) | 133 |
| ●胸腺腫術前後の抗アセチルコリンレセプター抗体の変化と術後重症筋無力症発症の関連 | |
| 藤井義敬 (名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学) | 136 |
| ●小児重症筋無力症の胸腺摘除術について | |
| 野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック) | 138 |
| ●重症筋無力症患者における制御性 T 細胞と胸腺 IL-17 の解析 | |
| 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) | 141 |

| | |
|---|-----|
| ギラン・バレー症候群 | |
| ●サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与 神田 隆 (山口大学・神経内科) | 144 |
| ●Guillain-Barré 症候群における、抗 GD1a/GD1b 抗体陽性症例の臨床的解析 楠 進 (近畿大学・神経内科) | 147 |
| ●抗ガングリオシド抗体陽性急性炎症性ニューロパチーにおける抗体の長期経過 荻野美恵子 (北里大学・神経内科)、○入江幸子 (北里大学・神経内科) | 149 |
| ●Pure motor GBS の標的抗原: GM1/GalNAc-GD1a 複合体 楠 進 (近畿大学・神経内科)、○海田賢一 (防衛医科大学・第三内科) | 152 |
| 免疫性ニューロパチー | |
| ●急性自律性感覚性ニューロパチーの臨床病理学的検討 祖父江元 (名古屋大学・神経内科) | 154 |
| ●免疫グロブリン関連アミロイドーシスにおける末梢神経障害の臨床生理学的検討 池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科) | 156 |
| ●一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症の鑑別診断と治療法に関する検討 第2報 - 橈骨神経浅枝の生検所見も加味して - 池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科) | 158 |
| ●CIDP 血清は Rho-kinase 依存性にマウス DRG ニューロンの軸索伸長を抑制する 桑原 聡 (千葉大学・神経内科) | 162 |
| ●CIDP 診断における体性感覚誘発電位(SEP) の有用性 園生雅弘 (帝京大学・神経内科) | 164 |
| 筋疾患の病態解析 | |
| ●皮膚筋炎の臨床病理: 病理所見とケモカイン及びケモカイン受容体の検討 祖父江元 (名古屋大学・神経内科) | 166 |
| ●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 清水 潤 (東京大学・神経内科) | 168 |
| ●Isaacs 症候群と臨床的に鑑別困難な小児期発症 slow K ⁺ channelopathy 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) | 171 |

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 楠 進 近畿大学医学部神経内科 教授

【研究要旨】

対象疾患である、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、単クローン抗体を伴う末梢神経炎（クロー・フカセ症候群）の7疾患、および関連疾患に対して、臨床疫学調査、病態および発症機序の解明、診断・治療ガイドライン作成、新しい画期的な治療法の開発などを目的とした研究を行い、以下のような成果が挙げた。(1) 臨床疫学的には、小児における急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と多発性硬化症(MS)の全国疫学調査の一次調査を行い、日本における患者数はADEM約300人、MS約130人と推計された。(2) 抗AQP4抗体の陽性率は20-30%程度であり地域差はなかった。またELISA、FACS、S9細胞などを用いた新規測定法の確立が試みられている。(3) 抗AQP4抗体はアストロサイトの形態的変化を引き起こし、MAPK活性化が認められた。また急性期NMO患者髄液のGFAP・S100B上昇は病理所見と相関し、抗AQP4抗体がアストロサイトへの病原性を有することが示唆された。(4) 抗AQP4抗体陰性OSMSはT細胞内・脳脊髄液中サイトカインTh1シフトを、抗AQP4抗体陽性群はTh2シフトを特徴とし、OSMSでは抗AQP4抗体の有無に関わらずIL-17を主とした炎症反応がみられた。(5) 測定感度の問題、病態の変化などの理由により病初期に抗AQP4抗体陰性の症例が存在する。また抗AQP4抗体陽性で視神経炎病変を伴わないNMO不全型は時間軸に関係なくhomogeneousな免疫病態が全経過を通じ出現していることが示唆された。(6) 光干渉断層計でのretinal nerve fiber layer部位別変性ではMSとNMOで差は認められなかった。(7) MS患者の認知機能評価にBRB-N日本語版が有用であることが示された。(8) MS/NMOにおける血液中の血管内皮前駆細胞はSDF-1やHGFを介して動員されることが示唆された。(9) IL-25がBBBバリア機能を維持または保護していることが明らかになった。またIFN-β1bはBBB構成血管内皮細胞におけるZO-1発現を増加させることでバリア機能を高めている可能性が示唆された。脊髄微小血管由来内皮細胞の純培養株での解析では、NMO患者血清が内皮細胞claudin-5遺伝子発現を低下させ、バリア機能を低下させる液性因子の存在が示唆された。(10) MS再発期のdouble negative T分画にはdouble producer (IFN-γ+/IL-17+)が存在する可能性が示唆され、MS発症にはRORγtを発現しIL-17産生に特化した活性化innate Tが関与していると推測された。(11) MS患者のCD4陽性CD28陰性T細胞ではCRYAB特異的T細胞を多く含むことが判明し、EBウイルス再活性化の関与が示唆された。(12) MS再発時は寛解期と比べBDNF産生が増加していたが健康人に比較して低値であった。またIFN-βはBDNF産生を増加させ、神経修復・防御作用に関与している可能性がある。(13) IFN-β1bによりB細胞subtype構成が変化している可能性がある。(14) MS補助診断法としてSema4A測定が有効であることが示された。プロテオーム解析では補体C4のフラグメントがMS/NMOの疾患活動性・再発マーカーとなる可能性が示された。(15) 過形成胸腺合併MGでは診断から胸腺摘出までの期間が短いほど症状は有意に改善し、胸腺腫例でも同様の傾向が認められた。またMG胸腺摘出術前のステロイド投与は胸腺摘出術後のクリーゼを抑制する。(16) 小児MG胸腺摘出術はステロイド抵抗性の全身型に有効例が多かった。(17) 胸腺腫合併MGでは全例で筋組織にMHC-class Iの発現を認め、抗リアノジン受容体抗体も陽性であった。(18) MG胸腺ではIL-17シグナルが有意に増加しており、年齢が高いほどシグナルも高かった。(19) 抗Syp抗体はLEMS/MGおよび肺小細胞癌のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。(20) 抗ガングリオシド抗体と分離サルモネラ菌株LPSとの交差反応は示さなかった。(21) 抗GD1a/GD1b抗体陽性GBSでは、ステロイド併用によって重症化が防げる可能性がある。(22) 抗GMI/GalNAc-GD1a抗体はRanvier絞輪軸索膜上で複合体を形成し、純粋運動型GBSの標的抗原となっている可能性がある。(23) 急性自律性感覚性ニューロパチーは小径線維の障害から始まり、重症例では大型神経節細胞の障害に至ると考えられた。(24) CIDP血清はRho-kinase依存性にマウスDRGニューロンの軸索伸長を抑制することからRho-kinase阻害剤がCIDP治療薬となる可能性がある。(25) 脛骨神経SEPでの近位優位障害の所見はCIDP診断に有用である。

分担研究者

池田修一（信州大学医学部内科学（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）、糸山泰人（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野）、梅原藤雄（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学）、大原義朗（金沢医科大学学生体感染防御学）、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感覚情報医学講座臨床神経科学分野）、神田 隆（山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学）、菊地誠志（国立病院機構札幌南病院神経内科）、吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）、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、教授）、郡山達男（広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学）、佐古田三郎（大阪大学大学院医学系研究科神経内科）、清水 潤（東京大学医学部附属病院神経内科）、清水優子（東京女子医科大学神経内科）、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学）、園生雅弘（帝京大学医学部神経内科学）、祖父江元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学）、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講座）、西澤正豊（新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学）、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）、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）、松井 真（金沢医科大学脳脊髄神経治療学神経内科）、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第一内科）、山村隆（国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部）、吉川弘明（金沢大学保健管理センター）

研究協力者

小川雅文（国立精神・神経センター病院神経内

科）、小野寺宏（国立病院機構西多賀病院）、斎田孝彦（国立病院機構宇多野病院）、田平 武（国立長寿医療センター研究所）、野村芳子（瀬川小児神経学クリニック）、久永欣哉（国立病院機構宮城病院臨床研究部）、三木哲郎（愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学）、宮本勝一（近畿大学医学部神経内科）、武藤多津郎（藤田保健衛生大学医学部神経内科）、米田 誠（福井大学医学部病態制御医学講座内科学(2)）

A. 研究目的

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）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、単クローン抗体を伴う末梢神経炎（クロウ・フカセ症候群）、並びに関連のある免疫性神経疾患（HTLV-I 関連脊髄症、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し、これらの成果を患者さん、医療関係者に還元することを目指す。

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)

疫学調査と臨床治験

斎田 (宇多野病院) は、MS 治験薬臨床試験について、本邦でよりスピーディーに試験が進められるために当局と専門家の合同会議の設置、Global study に参加できる体制作りなどの提案を行った。原 (九州大) は、臨床疫学的に小児における急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と MS の全国疫学調査について報告した。今年度は疾患定義と一次調査を行い、調査票を配布した 977 施設中 572 施設 (58.5%) より回答を得た。計 328 症例が集積され、日本における患者数は ADEM 約 300 人、MS 約 130 人と推計された。

抗 AQP4 抗体の基礎

糸山 (東北大) は、抗 AQP4 抗体検査状況および新規検査開発状況について報告した。抗体陽性率は全国的に 20-30% 程度の陽性率で地域差はなかった。症例の選択性など諸条件を考慮すると 20% 程度が最も実際に近い陽性率と思われた。新規検査開発については、高感度間接蛍光抗体法の性能を維持し、且つルーチン検査にも適した抗 AQP4 抗体 ELISA 測定系の開発に着手した。現時点で感度 80.8%、特異度 100% が達成され、間接蛍光抗体法による抗体価との相関も良好であった。三木 (愛媛大) は、フローサイトメーター (FACS) を用いた抗 AQP4 抗体の検出法の高感度化と IgG サブクラス解析について報告した。サブクラス解析では、大部分 (97.7%) で IgG1 が検出され、大部分が IgG1 優位であった。しかし IgG2 のみ、あるいは IgG2 優位の例も存在し、IgG1 優位の抗 AQP4 抗体陽性・視神経脊髄炎 (NMO) との免疫学的、臨床的な相違の解明などが検討課題である。清水 (東京大) は、Sf9 細胞を用いた抗 AQP4 抗体の測定系の確立、および Neural network を用いたヒト血清中抗 AQP4 抗体判定法の検討を行った。バキュロウイルスと Sf9 細胞の系を使用することで、抗原性を保ちつつ大量の安定した AQP4 膜発現を得た。免疫染色画像の特徴量を定量してみたところ、抗体判定のための客観指標となり得る画像特徴量を発見した。この指標を学習させた feed-forward neural

network の正答率は約 80% であったが、視野中の AQP4 発現細胞が少ないときに誤答する傾向があった。松井 (金沢医大) は、抗 AQP4 抗体に抗原結合特性について検討した。AQP4 細胞外ドメインの動物種によるアミノ酸配列の違いを利用して、それぞれのアミノ酸置換をした AQP4 細胞外ドメインの動物種によるアミノ酸配列の違いを利用して、それぞれのアミノ酸置換した AQP4 発現系を作成し、AQP4 抗体結合部位を検討した結果、NMO 患者血清 IgG は AQP4-LoopE を認識すること、抗原をラット AQP4 とした場合、LoopC および E に結合し、より強い結合が得られることが明らかになった。

抗 AQP4 抗体の病態

武藤 (藤田保健衛生大) は、抗 AQP4 抗体がどのような機能的障害をアストロサイトに引き起こしているかを解明するために、アストロサイト細胞株に NMO 患者血清を加えて刺激し、アストロサイトの形態的变化と細胞内シグナル伝達を解析したところ、抗 AQP4 抗体はアストロサイトの形態的变化を引き起こし、細胞内セリン・スレオニンリン酸化が惹起され MAPK の活性化反応が認められた。吉良 (九州大) は、抗 AQP4 抗体陽性例における T 細胞内サイトカイン・脳脊髄液中サイトカインの動向について検討した。抗 AQP4 抗体陰性視神経脊髄型 MS (OSMS) は Th1 シフトを、抗 AQP4 抗体陽性群は Th2 シフトと液性自己免疫傾向を特徴とし、OSMS では抗 AQP4 抗体の有無に関わらず IL-17 を主とした炎症反応に特徴があった。松尾 (長崎神経センター) は、抗 AQP4 抗体陽性 MS/NMO における抗原特異的 T 細胞性免疫応答について報告した。患者末梢血より分離した単核球を 2 日間末刺激で培養後、AQP4 由来のオーバーラッピングペプチドで刺激すると、健康者に比べて CD69 陽性 CD4 T 細胞の有意な発現上昇を認めた。NMO 群では AQP91-110、AQP11-30 とその混合物により CD4 T 細胞の活性化が惹起され、抗原特異的に T 細胞性免疫応答が亢進していた。MS 群では PLP95-116 により CD4 T 細胞の活性化がより強くみられ、NMO 群と標的抗原が異なる

ことが示唆された。楠(近畿大)は、経過中に抗 AQP4 抗体が陽転化した NMO 5 症例について報告した。いずれも女性であり、抗体陰性時から重度の視神経炎や脊髄炎を繰り返す例が多かった。当時の測定感度の問題、病態の変化、他の抗体の存在などが考えられる。抗 AQP4 抗体陰性であっても、臨床症状や治療反応性が NMO に類似する場合は NMO に準じた治療が必要である。

視神経脊髄炎 (NMO) の病態

西澤(新潟大)は、抗 AQP4 抗体陽性例で視神経炎病変を伴わない limited form of NMO の臨床病理免疫学的特徴について definite form of NMO と比較検討した。いずれも女性優位で、年間再発率や抗 AQP4 抗体陽性頻度、脊髄 MRI の病巣パターンは同一の特徴を示し、早期晩期という時間軸に関係なく homogeneous な免疫病態が全経過を通じ出現していることが示唆された。治療反応性は limited form of NMO で良好であることから、limited phase での早期診断と再発予防治療が重要であることが示唆された。糸山(東北大)は、NMO の特異な免疫病態としてアストロサイトパチーの検討を行った。NMO 病巣は GFAP および AQP4 の脱落を特徴とするが、急性期 NMO 患者の髄液 GFAP・S100B の著明な上昇は病理所見に矛盾しなかった。抗 AQP4 抗体の Passive transfer によって動物モデルでも AQP4 の脱落が証明されつつあり、抗 AQP4 抗体が病原性を有するとした。田中(宇多野病院)は、MS と NMO 日本人患者における寛解期での無症候性脳 MRI 造影病変の頻度について検討した。MS の疾患活動性の指標として、脳 MRI での造影病変(Gd+病変)の位置づけは確立しているが国内では正確な頻度は報告がない。Gd+病変を示した患者の割合は、MS で 9/23 例(39.1%)、NMO で 3/19 例(15.8%)であった。欧米白人の MS 患者での Gd+病変頻度に比し、日本人患者では低かったが、日本人 NMO 患者では Gd+病変頻度が高かった。さらに田中(宇多野病院)は、MS と NMO での光干渉断層計(Optical coherence tomography: OCT)について報告した。retinal nerve fiber layer (RNFL)について

日本人女性の年齢別正常値を比較したところ加齢により薄くなる傾向は認められなかった。RNFL の部位別変性にも MS と NMO で差異は認められず、特定の部位が特に障害されやすいという現象も認められなかった。

MS 病態解析の基礎

錫村(名古屋大)は、IL-25 は脳血管内皮細胞において通常状態で発現しており、血液脳関門(BBB)のバリア機能を維持または保護していることを報告した。IL-25 の投与が新規の MS の治療法として考えられるが、IL-25 は Th2 反応を誘導し、アレルギー性の炎症反応を起こすことが報告されているので、脳微小血管内皮細胞における IL-25 レセプターの発現を上昇させるか又は局所において IL-25 を誘導する条件を探索するなど異なったアプローチが必要であると考えられる。神田(山口大)は、BBB のバリア機能を増強させる薬物の同定およびそのメカニズムの検討を行った。温度感受性遺伝子を導入したヒト由来 in vitro BBB モデルを用い、IFN β 1b の BBB 構成内皮細胞に与える影響を解析したところ、IFN- β 1b は BBB 構成血管内皮細胞における ZO-1 の発現を増加させることでバリア機能を高めている可能性が示唆された。さらに神田(山口大)は、NMO の主要病変部位である脊髄における脊髄微小血管由来内皮細胞(spinal cord microvascular endothelial cells: SCMEC)の純培養株を樹立し、NMO 患者血清が及ぼす影響を検討した。NMO 患者血清は内皮細胞の claudin-5 遺伝子発現を低下させたことから、バリア機能を低下させる何らかの液性因子の存在が示唆され、NMO 病変部の blood-spinal cord barrier における初期病態の一角を担っている可能性が考えられた。

野村(埼玉医大)は、免疫吸着(TR-350)療法は自己抗体の IgG サブクラスにより除去能が異なることを報告した。アフエリシス療法は自己抗体を含む病因物質を急速に除去し、疾患の急性期からの速やかな脱却が期待されるが、免疫吸着療法(IAPP: immuno adsorption plasmapheresis)では一度吸着された物質が血漿処理量(plasma volume: PV)の増加に従い、

脱着・解離を来たす場合がある。IgG3 は少なくとも PV 2,000ml までは吸着・除去されるが、IgG1、IgG4 はそれぞれ PV 2,000ml、1,000ml で脱着・解離を来たし、生体内へ返送される可能性が考えられた。IAPP 施行に際して、各疾患の自己抗体が属する IgGs により PV を設定する必要性が考えられた。

MS 免疫病態

郡山 (広島大) は、MS における血管内皮前駆細胞の血中動態の解析を行った。MS/NMO における血液中の血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) は、急性期に有意に低下し、寛解期には回復する。MS/NMO において血中 EPC は血管内皮細胞の傷害を反映して上昇したケモカインの stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) および増殖因子の hepatocyte growth factor (HGF) を介して動員されることが示唆された。西澤 (新潟大) は、MS における ROR γ t 発現細胞の検討を行った。MS および健康者から単核球を分離し FACS や real time RT-PCR 法などを用いて関連分子を解析したところ double negative T (DNT) 分画では MS 群でのみ IL-17 産生細胞頻度が増加していた。また MS 再発期は寛解期に比べて IL-17 および IFN- γ 酸性 DNT 細胞頻度が増加していたことより、MS 再発期の DNT 分画には double producer (IFN- γ +/IL-17+) が存在する可能性が示唆された。さらに DNT 分画の ROR γ t 発現は MS 群で有意に高値であった。以上より ROR γ t を発現し IL-17 産生に特化した活性化 innate T が MS 発症に関与していると推測される。菊地 (札幌南病院) は、IFN β 投与 MS 患者における B 細胞表面抗原の比較検討を行った。B 細胞における CD27 陽性細胞、CD80、CD27/CD80 double positive 細胞の割合は IFN β 投与群が非投与群及び健康者群よりもその割合が有意に低値であった。一方、B 細胞における CD86 の割合は IFN β 非投与群で健康者群及び投与群に比べ有意に高値であった。以上より、IFN β ・1b 投与により、B 細胞 subtype 構成が変化している可能性がある。山村 (精神神経センター) は、MS 病態における alpha-B crystalline (CRYAB) 自己免疫の意義を報告し

た。MS 患者の単核球の CD4 陽性 CD28 陰性 T 細胞のフェノタイプ解析を行ったところ、CRYAB 特異的な T 細胞を有意に多く含むことが判明した。CRYAB は PBMC を刺激して IL-6、TNF- α 、IL-12 の産生を誘導する特異な自己抗原である。CD28 陰性 T 細胞は高い IFN- γ 産生能を持ち、CD4 陽性 T 細胞の中で Tbet 発現が最も高い独立した集団であった。CD28 陰性 T 細胞の増加には EB ウイルス再活性化の関与が示唆された。

MS 臨床と病態解析

菊地 (札幌南病院) は、MS 患者の認知機能 Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) 日本語版の作成と臨床応用への試みについて報告した。MS 患者の約半数に軽度の認知障害が認められることが指摘されており、簡単で感度の高い神経心理学的検査が求められる。そこで欧米で常用されている BRB-N の日本語版を作成し試行したところ、全体の信頼度係数は α 0.92324 と高い信頼性を持っていた。結果は、遅延再生や長期の記憶以外は年齢とともに低下する傾向が示唆され、その評価には年齢別の標準値が必要であると考えられた。言語性記憶は罹病期間にかかわらずに早期でも低下しうること、集中力・注意力など高次脳機能のなかでも基盤となる機能は罹病期間が長くなると徐々に影響を受けることなどが示唆された。BRB-N 日本語版は MS 患者の高次脳機能低下の特徴を明らかにする上でも有用である。佐古田 (大阪大) は、MS 補助診断法としての ELISA による末梢血 Sema4A 測定について報告した。Sema4A は免疫系においては T 細胞活性化、Th1 分化に重要な分子であり MS の病態に関与している可能性がある。MS 患者血清において、疾患感受性と特異性はそれぞれ約 36%、90% であった。末梢血 Sema4A 測定は有効な MS 補助診断法となり得ると考えられる。桑原 (千葉大) は、血清プロテオーム解析による MS/NMO の疾患活動性マーカーの網羅的探索について報告した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF-MS) によるプロテオーム解析を用いて患者血清中のペプチドの網羅的解析を

行ったところ、MS/NMOの急性期血清において正常対照と有意差のあるペプチドが複数検出された。それらの一つは補体C4のフラグメントであり、その発現レベルはMS/NMOの疾患活動性・再発マーカーとなる可能性がある。清水（東京女子医大）は、日本人MS患者の血漿中brain-derived neurotrophic factor (BDNF)についての研究を行った。MS再発時は寛解期と比べBDNF産生が増加していたことから、炎症による神経修復、防御にともなう産生増加と考えられるが、健常人に比較して低値であった。これは、MSにおいて神経修復・防御機能が低下しているためと考えられた。IFN- β 治療後にBDNFは治療前と比較し有意に増加、また再発時のBDNF産生もIFN- β 未治療群とくらべて高値であったことから、IFN- β はBDNF産生を増加させ、神経修復・防御作用に関与している可能性が考えられた。吉良（九州大）は、MSおよび抗AQP4抗体陽性症例における補体系の検討を行ったところ、再発期での高補体血症は抗AQP4抗体陽性群では、抗AQP4抗体陰性群、さらには寛解期と比較し有意に高かった。抗AQP4抗体陽性患者の高補体血症は再発期の全身性炎症性反応の存在を示唆している可能性がある。

脱髄モデルの解析

大原（金沢医大）は、ウイルス性脱髄におけるウイルス非構成蛋白の役割について報告した。タイラーウイルス (TV) は、マウスに致死性の急性灰白脳脊髄炎を起こすGDVII亜群と、脊髄に持続感染し一次性脱髄を起こすDA亜群の2群に分類されるが、両群間の生物学的性状の違いを検討するため、ウイルス粒子構成には関与しない非構成蛋白に注目し解析したところ、TVはDA-L蛋白を核移行させ核内での転写活性を調節することによりIFNなどの初期応答反応による攻撃を逃れると想定された。初期免疫応答を免れたTVはL蛋白・L*蛋白の相互作用により宿主細胞の生存をコントロールして持続感染・脱髄発症に有利な状態を作り出すと考えられる。高（信州大）は、TV誘導による免疫性脱髄疾患 (TMEV-IDD) におけるCD70の役割について報告した。CD70はTh1系免疫

応答に関与しTMEV-IDDにおいて炎症やウイルス除去に関係しているといわれている。その中和抗体である抗CD70抗体をeffector phaseに投与するとTMEV-IDDは有意に抑制された。ウイルスの排除にはTh1系免疫応答は重要であるが、TMEV-IDDのように持続感染は成立している状態ではTh1系免疫応答は炎症を増強し、脱髄を進行させたと考えられる。さらに高（信州大）は、抗Delta抗体によるTV誘導性免疫性脱髄疾患の抑制について報告した。NotchレセプターはT cellの活性化や分化など様々な細胞を制御している。Notchシグナルを抗Delta抗体でブロックすると、TMEV-IDDの臨床症状は抑制され、脊髄でのIFN γ 、TNF α の発現が低下した。抗Delta抗体はNotchシグナルのブロックを介して、Th1活性を阻害しTMEV-IDDを抑制した可能性が示唆された。

山村（精神神経センター）は、Autoimmune regulator (Aire) はミエリン抗原を標的とする自己免疫応答の発症を制御すると報告した。Aire遺伝子はミエリン抗原のうちPLPの胸腺内発現と中枢性免疫寛容の成立に関与する。またミエリン抗原に対する中枢性免疫寛容の破綻はMS発症の危険因子となりうる。さらにAire非発現者においても、Aireの胸腺発現の低下はMS発症の危険因子となりえる可能性が示唆される。松井（金沢医大）は、MOG-EAE急性期治療手段としてのフェニトイン療法の確立について報告した。フェニトインは急性期の症状を抑制するものの、用量依存的に重篤な副作用が出現するため、効果と安全性が両立できる投与法の検討が必要である。

(2) 免疫性脳炎・脳症

梅原（鹿児島大）は、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎 (VGKC-LE) の臨床像について、自己免疫群と傍腫瘍群と分けて異同を検討した。その結果、症状や徴候など臨床像に明らかな差を認めなかったが、傍腫瘍群の半数例で初発症状として四肢のじんじん感が認められた。病初期に自己免疫性と考えられるVGKC-LEであっても、繰り返し腫瘍のサーベイを行う必要がある。米田（福井大）は、多数例による橋本脳症の臨床・免疫学的解析を報告した。橋本甲状腺炎に伴う自己

免疫性脳症（橋本脳症）において、NH₂ 末端側 α -enolase (NAE) に対する自己抗体が特異的に存在する。臨床情報が十分な橋本脳症88症例中38例（43%）で血清抗NAE抗体が陽性であった。年齢分布は二峰性を示し、抗NAE抗体は高力価群と低力価群が存在することから、橋本脳症では異なる臨床・免疫学的背景が存在することが示唆された。水澤（東京医科歯科）は、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症について髄液の小脳シナプス伝達に対する作用の検討を行った。抗グリアジン抗体がpathogenicな作用を示すかどうかを調べるために、抗グリアジン抗体陽性の患者髄液とマウスの小脳プルキンエ細胞を用いたパッチクランプ法で解析したところ、小脳シナプス伝達に明瞭な作用は示さなかった。この結果は、抗グリアジン抗体がpathogenicであるという仮説を支持しない。

（3）HTLV-1関連脊髄症（HAM）

大原（金沢医大）は、HTLV-1 感染T 細胞の機能異常をもたらす恒常的なBcl-3高発現機構の解析とその制御法の検討を行った。Bcl-3 蛋白の高発現をshRNAで抑制することで、HTLV-1感染T細胞の異常増殖を制御可能であることを示した。また、恒常的なPI3K-Akt経路の活性化を阻害することによっても、Bcl-3蛋白の恒常的な高発現を抑制できることを示した。これらの方法は、将来ATLV及びHAMにおける異常T 細胞の増殖を抑制する有望な治療法となりうる可能性がある。中村（長崎大）は、HAM/TSPにおけるHTLV-I細胞伝播の効率とpolysulfate によるHTLV-I感染阻害の基礎的検討を行った。その結果、HAM/TSP 患者HTLV-I感染細胞はHTLV-Iの効率のいいcell to cell spreadを惹起している可能性があることが示唆された。また、Polysulfateの一種であるペントサン多硫酸は強い感染阻害活性を示し、HAM/TSP に対する新規治療薬となり得る可能性が示された。梅原（鹿児島大）は、HAM脊髄活動性炎症部に浸潤しているTリンパ球・マクロファージ/ミクログリアにはIL-17が発現していることを報告した。HAM剖検脊髄標本を用いて、IL-17の発現を免疫組織学的に検討したところ、活動性炎症部位に浸潤しているリンパ球（CD4⁺, CD8⁺）、マクロファージ/ミク

ログリアにはIL-17が発現しており、その程度は病変の活動性に関連していた。以上より、HAM中枢神経組織における炎症形成にはIL-17が関与している可能性を示唆している。出雲（鹿児島大）は、HTLV-1キャリア外来の現状とHAM患者の動向について報告した。1999年より2008年までHTLV-1キャリア外来を受診した318人を対象に調査したところ、早期のHAMを発見でき、ウイルス量高値や経時的にみて増加傾向を示すHTLV-1キャリアは予防的治療を検討する必要があることがわかった。また、HTLV-1キャリアの出産後のウイルス量チェックの必要性があると考えられた。さらに出雲（鹿児島大）は、HAM脊髄におけるHTLV-I特異的CTLおよびアポトーシス細胞の検出について報告した。その結果、HAM脊髄にはHTLV-I特異的CTLとHTLV-I 感染CD4細胞が浸潤し、神経系細胞にはHTLV-1は感染していないこと、また脊髄で傷害を受けてアポトーシスになっている細胞は、浸潤CD4陽性細胞と、血管周囲のオリゴデンドロサイトの一部であることが明らかになった。HTLV-I ウイルスは神経には感染せず、末梢血の感染リンパ球で運ばれて炎症がおこることが特徴であった。よって、末梢血より感染リンパ球を除去ないし消滅させることが最良の治療法と考えられた。

（4）重症筋無力症（MG）

MGの臨床病態と治療

鈴木（慶応大）は、MGにおける抑うつについて報告した。通院中のMG 患者を対象としてBeck Depression Inventory (BDI)-II を用いた抑うつ症状とMGの臨床像との関連につき検討を行なったところ、抑うつの原因として経口PSL量、MGのコントロール不良、胸腺腫関連病態が考えられた。本村（長崎大）は、MG嚥下障害に対する簡易嚥下機能評価法と経口摂取選択基準に関する検討を行った。MG患者の嚥下造影検査結果をもとに、摂食・嚥下機能評価に必要な項目を選択し臨床場面で容易に施行可能な評価スケールを考案し、さらに各診査項目を点数評価し、既存の反復唾液嚥下テスト(RSST)、フードテスト(FT)および改訂水のみテスト(MWST)と組み合わせることにより、経口摂取選択の指標とな

る簡易嚥下機能評価法を検討したところ、簡易評価法による栄養摂取の選択結果と嚥下造影による栄養摂取の選択結果が一致した。小野寺(西多賀病院)は、胸腺摘除術式の変遷と臨床経過について報告した。MG発症から胸腺摘除術実施までの期間とMG臨床症状変化との関連を検討したところ、過形成胸腺合併MGでは診断から胸腺摘除までの期間が短いほど有意に症状は改善し、胸腺腫例でも同様の傾向が認められた。菊地(札幌南病院)は、MG胸腺摘出術前ステロイド治療の再評価を行ったところ、ステロイド投与は全身型MGの胸腺摘出術後のクリーゼを抑制する結果がえられた。胸腺摘出術の術前からステロイド投与を推奨している。

MGの免疫病態

本村(長崎大)は、アセチルコリン受容体(AChR) α 67-76抗体はMG重症度と相関することを報告した。眼筋型の一部と全身型MG患者のほとんどにAChR α 67-76抗体が存在することを確認し、AChR α 67-76抗体価は全身型で有意に高く、嚥下障害が有る場合も有意に高いことを確認した。今後は前向き研究を開始し、同様にAChR α 67-76抗体とMG症状の重症度の関係を検討すべきと考えられる。吉川(金沢大)は、MGの筋組織におけるMHC-class Iの発現について検討した。胸腺腫合併MG例では全例でMHC-class Iの発現を認め、抗リアノジン受容体抗体も陽性であった。これらの症例では筋組織内に浸潤細胞を認め、炎症または免疫学的な機序が働いている可能性が示唆された。松尾(長崎神経センター)は、AChRのMIRに対するモノクローナル抗体(mAb35)が神経筋伝達に及ぼす作用の検討を行った。mAb35をマウスに投与して神経筋伝達に及ぼす作用を微小電極法にて検討したところ、mAb35は神経筋接合部において筋肉側と神経側の両側に作用して神経筋伝達を阻害することが示された。吉川(金沢大)は、筋無力症における新規バイオマーカーとして抗

Synaptophysin (Synp) 抗体の検討を行った。患者血清からシナプス関連タンパクであるSynpに対する抗体(Synp Ab)の検出をELISA法にて試みたところ、LEMS患者6名(26%)、MG患者2名(9%)からSynp Abが検出されたが、正常対照

から同抗体は検出されなかった。肺小細胞癌(SCLC)合併LEMSでは9例中4例(44%)がSynp Ab陽性であったが、SCLC以外の悪性腫瘍合併LEMSからは同抗体は検出されなかった。以上よりSynp AbはLEMS/MGおよびSCLCのバイオマーカーとなる可能性がある。

MGの胸腺

藤井(名古屋市大)は、MGに対する胸腺摘出術後の抗AChR抗体価の変動に関する検討を行った。その結果、対象症例48例中18例において術後抗AChR抗体価が術前と比べ10%以上の上昇が見られた。また手術侵襲と抗AChR抗体価の上昇に関連を疑う症例を認めた。さらに藤井(名古屋市大)は、胸腺腫術前後の抗AChR抗体の変化と術後MG発症の関連について検討した。胸腺腫切除67症例について、術前術後の抗AChR自己抗体(ARAB)と術前術後のMG発症について調べたところ、術前MGと診断されたものが12例全例で高値、無症状例は55例中13例(24%)で高値であった。無症状例55例中5例がMGを発症し、術前ARAB高値例で有意に頻度が高かった。野村(瀬川小児神経学クリニック)は、小児MGの胸腺摘除術について報告した。全身型、11歳以上の発症例ではステロイド剤に抵抗し胸腺摘除術(Thx)を要する症例がある。Thxを受けた15例の臨床的特徴を後方視的に解析したところ、Thxはステロイド抵抗性の全身型に有効であることが多かった。長期予後についてはMGのみでなく免疫系全般に対する影響についての検討も必要である。梶(徳島大)は、MG患者における制御性T細胞と胸腺IL-17細胞の解析について報告した。MG患者胸腺を免疫組織染色にて、末梢血リンパ球をFACSにて解析したところ、TregはMGの有無に無関係であったが、MGを有する胸腺でIL-17のシグナルが有意に増加していた。MGを有する胸腺では、年齢が高いほど胸腺内IL-17シグナルが高かった。

(5) ギラン・バレー症候群 (GBS) とフィッシャー症候群 (FS)

神田(山口大)は、サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与について報告した。サルモネラ腸炎以外の先行感染を示唆する

検査結果はなく、抗ガングリオシド抗体が検出されたGBS自験例から、病原体と生体組織との間の「分子相同性」の検証を試みたが、検出された抗ガングリオシド抗体は分離サルモネラ菌株のLPSと交差反応は示せなかった。サルモネラ属菌がGBS/FS症候群の発症に関与しているかは「分子相同性」以外の機序の可能性について検討して判断すべきである。楠(近畿大)は、GBSにおける、抗GD1a/GD1b抗体陽性症例の臨床的解析を行った。抗GD1a/GD1b複合体抗体陽性例では人工呼吸器装着率が高く、抗体価と重症度は相関関係があるとされている。聞き取り調査で回答のあった本抗体陽性92例について解析を行ったところ、重症度が高いほど自律神経障害や脳神経麻痺の合併率が高く、回復も不良であった。ステロイド併用症例では、回復が良い傾向があったため、本抗体陽性例ではステロイド併用によって重症化が防げる可能性がある。荻野(北里大)は、抗ガングリオシド抗体陽性急性炎症性ニューロパチー(AIP)における抗体の長期経過について報告した。AIPにおける血清抗ガングリオシド抗体の陰性化は発症後1ヵ月以内では少なく、1ヵ月~半年以内が多かった。早期陰性化例と長期陽性例の病状経過や治療内容に差はなかった。楠(近畿大)は、Pure motor GBSの標的抗原としてGM1/GalNAc-GD1a複合体について報告した。これまでの研究からIgG抗GM1抗体、抗GalNAc-GD1a抗体はそれぞれ純粋運動型GBSと関連し、電気生理学的に軸索型と相関することが知られている。GM1、GalNAc-GD1aは運動神経Ranvier絞輪軸索膜に局在すると考えられていることから、これらが軸索膜上で共局在している可能性がある。防衛医大例35例中4例、近畿大189例中6例、合計10例でIgG抗GM1/GalNAc-GD1a抗体陽性であった。これらは純粋運動型の臨床像を呈し、病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられた。この伝導ブロックは治療後速やかに改善し、再髄鞘化を示す所見もみられないことから、一次的な脱髄によるものではなくRanvier絞輪部における可逆性伝導障害であると考えられた。代表例のTLC免疫染色ではGM1、GalNAc-GD1a単独抗原には反応せず、GM1とGalNAc-GD1aのオ

ーオーバーラップする箇所に強い反応がみられた。GM1とGalNAc-GD1aはRanvier絞輪軸索膜上で複合体GM1/GalNAc-GD1aを形成し、純粋運動型GBSの標的抗原となっ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

祖父江(名古屋大)は、急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN)の臨床病理学的検討について報告した。AASN 21例の検討では、多くの症例に先行感染を認め、何らかの免疫性の機序が示唆された。末梢神経伝導検査は感覚神経に局限した軸索障害型ニューロパチーの所見を呈し、生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めた。感覚障害の分布と剖検所見からは自律神経および後根神経節の障害(ganglionopathy)が示唆された。全例が自律神経または表在感覚の障害という、小径線維の障害を反映する症状から始まっており、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると考えられた。池田(信州大)は、免疫グロブリン関連アミロイドーシスにおける末梢神経障害の臨床生理学的検討について報告した。43名中11名(25.6%)に多発神経炎が見られ、全例が左右対称性、下肢優位の感覚障害を示した。電気生理学的検査での異常はさらに多くの患者で見られ、潜在的な障害が自律神経を含む広範囲にわたって存在する可能性が示唆された。原発性ALアミロイドーシスでは形質細胞異常症に対する化学療法の有効性が確立しており、本疾患に起因する末梢神経障害においても臓器障害が進行していない早期の段階での診断・治療が重要である。さらに池田(信州大)は、一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症の鑑別診断と治療法に関する検討・橈骨神経浅枝の生検所見も加味して一について報告した。一側上肢から始まる神経原性筋萎縮53例を分析したところ、neuralgic amyotrophy(以下NA)14例、および診断未確定の16例に対し、免疫療法(IVIg and/or SP)を施行したところ、NA全例で筋力の改善が得られた。診断未確定の症例でも7例で治療が有効であった。一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症には多彩な疾患が含まれており、またこれらの疾患の一部は治療可能であるため、きちんとした鑑別診断が重要

である。桑原（千葉大）は、CIDP 血清は Rho-kinase 依存性にマウス脊髄後根神経節（DRG）ニューロンの軸索伸長を抑制するという報告を行った。マウスDRGニューロンの分散培養を用いた神経突起伸長計測により、CIDP血清が神経軸索に及ぼす影響を検討したところ、CIDP血清はRho-kinase依存性に軸索伸長を抑制することを見出した。軸索変性や筋萎縮を伴い慢性経過をとるCIDPに対しては、Rho-kinase 阻害剤を用いた軸索伸長の促進が治療オプションになる可能性が示された。園生（帝京大）は、CIDP診断における脛骨神経感覚誘発電位（SEP）の有用性について検討した。潜時・潜時比、振幅・振幅比から見た近位選択的障害はCIDP群12例中10例、糖尿病性多発ニューロパチー（DPN）群14例中3例で得られた。潜時比、振幅比に限るとCIDP群12例中5例、DPN群14例中0例で特異性は完全であった。以上より、脛骨神経SEPでの近位優位障害の所見はCIDP診断に有用であると考えられる。

（7）自己免疫性筋疾患

祖父江（名古屋大）は、皮膚筋炎の臨床病理：病理所見とケモカイン及びケモカイン受容体の検討を行った。皮膚筋炎に特徴的な病理所見であるperifascicular atrophyは診断価値が高いものの、その出現率は20~30%程度である。perifascicular atrophyを認めるDMの特徴は、1) 約半数に嚥下障害が認められ、統計学的にも有意に多い、2) 間質性肺炎の合併が少ない、3) IP-10 の発現量が多いことが明らかになり、血管周囲に分布するCXCR3受容体発現細胞の割合はIP-10発現量と正の相関を認め、臨床症状や血清CKとも相関していた。DMではIP-10が血管病変の形成とMyopathy進展に関与していることが明らかとなり、PAを認めるDMではTh1優位の病態が推測された。清水（東京大）は、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を行った。シグナル認識粒子（signal recognition particle (SRP)）に対する自己抗体陽性者は、211例中9例であり、炎症性筋疾患全体の4.3%であった。臨床像は過去の欧米での報告例と類似していたが、慢性経過症例や心嚢水を有する症例、発症早期より嚥下障害、首下がり

を呈した症例が存在した点が特徴的であった。病理学的には過去の報告と類似していたが、小血管への補体沈着を認める例は少なく、超微形態観察でも破壊血管は目立たなかったことから、補体の関与した血管障害を介した病態機序である可能性を支持する所見は得られなかった。今後病態機序に関する更なる検討が必要である。梶（徳島大）は、Isaacs症候群と臨床的に鑑別困難な小児期発症slow K+ channelopathy: 新しい自己免疫疾患との関連の可能性について報告した。抗電位依存性K+チャネル（VGKC）抗体陰性例においてin vivoでslow K+ channelopathyの機能異常を検出した。抗VGKC 抗体陰性のニューロミオトニア症例にslow K+ channelopathyが存在しslow K+ channelに対する抗体が存在する可能性がある。

C. 結論

（1）小児におけるADEMとMSの全国疫学調査を開始した。疾患定義と一次調査を行った結果、日本における患者数はADEM約300人、MS約130人と推計された。

（2）抗AQP4抗体の陽性率は20~30%程度であり地域差はなかった。また新規検査方法としてELISA測定系、FACSを用いた検出方法、Sf9細胞を用いた測定系などの確立が試みられている。

（3）抗AQP4抗体のIgGサブクラス解析では、大部分でIgG1優位であった。またNMO患者血清IgGはAQP4-LoopEに対する抗原結合特性を有することが明らかになった。

（4）抗AQP4抗体はアストロサイトの形態的变化を引き起こし、細胞内セリン・スレオニンリン酸化が惹起されMAPKの活性化反応が認められた。また急性期NMO患者の髄液GFAP・S100B上昇は病理所見と相関することから、アストロサイトパチーにおいて抗AQP4抗体が病原性を有することが示唆された。

（5）抗AQP4抗体陰性OSMSはT細胞内・脳脊髄液中サイトカインTh1シフトを、抗AQP4抗体陽性群はTh2シフトを特徴とし、OSMSでは抗AQP4抗体の有無に関わらずIL-17を主とした炎症反応に特徴があった。ま

たオーバーラッピングペプチドによる解析で NMO と MS では CD4 T 細胞の標的抗原が異なることが示唆された。

(6) 測定感度の問題、病態の変化、他の抗体の存在などの理由により、病初期に抗 AQP4 抗体陰性の症例が存在する。また抗 AQP4 抗体陽性で視神経炎病変を伴わない NMO 不全型は時間軸に関係なく homogeneous な免疫病態が全経過を通じ出現していることが示唆された。

(7) 日本人患者における無症候性脳 MRI 造影病変の割合は MS で 9/23 例(39.1%)、NMO で 3/19 例(15.8%)であった。欧米白人での頻度と比べて MS では低く、NMO では高かった。

(8) 光干渉断層計(OCT)での retinal nerve fiber layer 部位別変性では MS と NMO で差は認められなかった。

(9) MS 患者の認知機能評価に BRB-N 日本語版が有用であることが示された。

(10) 免疫吸着療法では IgG3 はおおむね血漿処理量 2000ml までは吸着・除去されるが、IgG1、IgG4 はそれぞれ 2000ml、1000ml で脱着・解離を来し、生体内へ返送される可能性がある。

(11) MS/NMO における血液中の血管内皮前駆細胞は血管内皮細胞の傷害を反映して上昇した SDF-1 や HGF を介して動員されることが示唆された。

(12) IL-25 が BBB バリア機能を維持または保護していることが明らかになり新たな治療の標的として期待される。またヒト BBB モデルから IFN- β 1b は BBB 構成血管内皮細胞における ZO-1 発現を増加させることでバリア機能を高めている可能性が示唆された。さらに脊髄微小血管由来内皮細胞の純培養株での解析で、NMO 患者血清が内皮細胞 claudin-5 遺伝子発現を低下させたことから、バリア機能を低下させる液性因子の存在が示唆された。

(13) MS 再発期の double negative T 分画には double producer (IFN- γ +/IL-17+) が存在する可能性が示唆され、MS 発症には ROR γ t を発現し IL-17 産生に特化した活性化 innate T が関与していると推測された。

(14) MS 患者の CD4 陽性 CD28 陰性 T 細胞では CRYAB 特異的 T 細胞を多く含むことが

判明し、EB ウイルス再活性化の関与が示唆された。

(15) MS 再発時は寛解期と比べ BDNF 産生が増加していたが健康人に比較して低値であった。また IFN- β は BDNF 産生を増加させ、神経修復・防御作用に関与している可能性がある。

(16) IFN- β 1b により B 細胞 subtype 構成が変化している可能性がある。

(17) 抗 AQP4 抗体陽性患者では高補体血症がみられ、再発期の全身性炎症性反応の存在を示唆している可能性がある。

(18) MS 補助診断法として ELISA による末梢血 Sema4A 測定が有効であることが示された。また、プロテオーム解析を用いた患者血清中のペプチドの網羅的解析によって、補体 C4 のフラグメントが MS/NMO の疾患活動性・再発マーカーとなる可能性があることが示された。

(19) タイラーウイルス (TV) は非構成蛋白 TV DA-L を核移行させ核内での転写活性を調節することにより IFN などの初期応答反応による攻撃を逃れていると想定された。

(20) TV 誘導による免疫性脱髄疾患 (TMEV-IDD) では、Th1 系免疫応答を阻害する抗 CD70 抗体を投与すると軽症化した。Th1 系免疫応答はウイルス排除には重要であるが、持続感染が成立している状態では炎症を増強させる。また抗 Delta 抗体は Notch シグナルをブロックすることによって Th1 活性を阻害し、TMEV-IDD を抑制すると考えられた。

(21) Aire 遺伝子はミエリン抗原 PLP の胸腺内発現と中枢性免疫寛容の成立に関与し、Aire の胸腺発現低下は MS 発症の危険因子となりえる可能性が示唆される。

(22) EAE 急性期治療においてフェニトインが有効であった。

(23) 抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の臨床像は自己免疫群と傍腫瘍群で明らかな差を認めなかった。

(24) 橋本脳症 88 症例中 38 例 (43%) で血清抗 NAE 抗体が陽性であった。高力価群と低力価群が存在し、年齢分布も二峰性を示すことから、異なる臨床・免疫学的背景の存在が示唆された。

(25) パッチクランプ法を用いた解析では、抗グリアジン抗体は小脳シナプス伝達に明瞭な

作用は示さず、同抗体がpathogenicであるという仮説を支持しない結果であった。

(26) Bcl-3蛋白の高発現をshRNAで抑制することで、HTLV-1感染T細胞の異常増殖を制御できた。また、恒常的なPI3K-Akt経路の活性化阻害でも、Bcl-3蛋白の恒常的な高発現を抑制できた。

(27) HTLV-1感染細胞は効率のいいcell to cell spreadを惹起している可能性がある。ペントサン多硫酸は強い感染阻害活性を示しHAM/TSP に対する新規治療薬となり得る可能性がある。

(28) HAM脊髄活動性炎症部に浸潤しているTリンパ球・マクロファージ/ミクログリアにはIL-17 が発現しており、病変の活動性に関連していた。

(29) HTLV-1キャリア外来では早期のHAMを発見でき、ウイルス量が高値や増加傾向を示すキャリアは予防的治療を検討する必要がある。

(30) HTLV-1ウイルスは神経には感染せず、末梢血の感染リンパ球で運ばれて炎症がおこる。末梢血より感染リンパ球を除去することが最良の治療法と考えられた。

(31) MGにおける抑うつの原因として、経口PSL量、MGのコントロール不良、胸腺腫関連病態が考えられた。

(32) MG患者の嚥下造影検査結果をもとに点数評価し、既存の反復唾液嚥下テスト、フードテストおよび改訂水のみテストと組み合わせることにより作成した簡易嚥下機能評価法は有用である。

(33) 過形成胸腺合併MGでは診断から胸腺摘出までの期間が短いほど症状は有意に改善し、胸腺腫例でも同様の傾向が認められた。またMG胸腺摘出術前のステロイド投与は胸腺摘出術後のクリーゼを抑制する。

(34) MG胸腺摘出症例において、術後AChR抗体価が術前と比べ10%以上の上昇が見られた。また胸腺腫切除67症例について、抗AChR抗体は、術前MGと診断された12例全例で高値、無症例は55例中13例で高値であり、そのうちの5例がMGを発症した。

(35) 小児MG胸腺摘除術は、ステロイド抵抗性の全身型に有効例が多かった。

(36) 胸腺腫合併MGでは全例で筋組織にMHC-class Iの発現を認め、抗リアノジン受容体抗体も陽性であった。炎症または免疫学的な機序が働いている可能性が示唆された。

(37) MG胸腺ではIL-17シグナルが有意に増加しており、年齢が高いほどシグナルも高かった。

(38) AChR α 67-76抗体価は全身型で有意に高く、MG重症度と相関した。

(39) AChRのMIRに対するモノクローナル抗体は神経筋接合部において筋肉側と神経側の両側に作用して神経筋伝達を阻害することが示された。

(40) 抗Syp抗体はLEMS患者(26%)、MG患者(9%)から検出され、肺小細胞癌合併LEMSでは44%が陽性であった。抗Syp抗体はLEMS/MGおよび肺小細胞癌のバイオマーカーとなる可能性がある。

(41) サルモネラ腸炎を先行感染とするGBSで、検出された抗ガングリオシド抗体と分離サルモネラ菌株LPSとの交差反応は示せなかった。「分子相同性」以外の機序について検討すべきである。

(42) 抗GD1a/GD1b 抗体陽性GBS では、重症例で自律神経障害や脳神経麻痺の合併率が高く予後も不良であった。ステロイド併用症例では回復が良い傾向があり、重症化が防げる可能性がある。

(43) 抗GM1/GalNAc-GD1a抗体陽性GBSは純粋運動型の臨床像を呈し、病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられ、Ranvier絞輪部における可逆性伝導障害であると考えられた。GM1とGalNAc-GD1aはRanvier絞輪軸索膜上で複合体を形成し、純粋運動型GBSの標的抗原となっている可能性がある。

(44) GBSにおける抗ガングリオシド抗体の陰性化は発症後1ヵ月~半年以内が多かった。早期陰性化例と長期陽性例の病状経過や治療内容に差はなかった。

(45) 急性自律性感覚性ニューロパチーは免疫機序が示唆され、末梢神経伝導検査では感覚神経に局限した軸索障害型ニューロパチーの所見を呈し、生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めた。剖検例所見からは自律神経お

よびDRGの障害が示唆された。小径線維の障害から始まり、重症例では大型神経節細胞の障害に至ると考えられた。

(46) 免疫グロブリン関連アミロイドーシス43名中11名(25.6%)に多発神経炎が見られ、全例が左右対称性で下肢優位の感覚障害を示した。電気生理学的検査での異常はさらに多くの患者で見られ、潜在的な障害が存在する可能性が示唆された。

(47) 一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症には多彩な疾患が含まれており、免疫療法が有効な症例が含まれるため正確な鑑別診断が重要である。

(48) CIDP血清はRho-kinase依存性にマウスDRGニューロンの軸索伸長を抑制することを見出し、Rho-kinase阻害剤がCIDP治療のオプションとなる可能性が示された。

(49) 脛骨神経SEPでの近位優位障害の所見はCIDP診断に有用である。

(50) perifascicular atrophyを認める皮膚筋炎(PA-DM)は嚥下障害が多く、間質性肺炎の合併が少なく、IP-10の発現量が多かった。PA-DMではTh1優位の病態が推測された。

(51) 抗SRP抗体は炎症性筋疾患全体の4.3%で陽性であり、慢性経過症例や心嚢水を有する症例、発症早期より嚥下障害や首下がりを呈した症例が存在した。病理学的には補体の関与した血管障害の病態を示す所見は得られなかった。

(52) 抗VGKC抗体陰性例のニューロミオトニア症例にslow K+ channelopathyが存在し、slow K+ channelに対する抗体が存在する可能性がある。

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:

①特許出願(2008-185304); 錫村明夫: グルチルレチン酸誘導体及びその作用

②特許出願(2008-239303); 桑原 聡: 多発性硬化症またはNMOの検査マーカーの測定方法

③特許出願(2007-277223); 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症の予防・治療剤およびアポトーシス促進剤

④特許出願(2009-13654); 吉川弘明、丸田高広、角弘論: 肺癌、肺癌合併LEMS及びLEMSの検査方法

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし