

200936024A

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠 進

平成 22 年 (2010) 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

### 視神経脊髄炎・臨床

- 視神経脊髄炎に特異的な脳造影 MRI パターン：Cloud-like enhancement  
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 13
- MS/NMO での無症候性脳造影病変の出現頻度：3 mm と 5 mm スライスでの検討  
田中正美 (宇多野病院・神経内科) 15
- リンパ球浸潤形態からみた neuromyelitis optica の脊髄病変  
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 17
- Neuromyelitis optica spectrum disorder の高次脳機能障害  
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 19

### 視神経脊髄炎・治療と病態

- 抗アクアポリン 4 抗体陽性多発性硬化症/視神経脊髄炎の患者におけるインターフェロンβ療法の効果についての検討  
郡山達男 (広島市民病院・神経内科) 21
- IFNβは neuromyelitis optica の液性因子を賦活化する  
楠 進 (近畿大学・神経内科) 25
- Neuromyelitis optica 発症における感染症の関与  
神田 隆 (山口大学・神経内科) 27
- 視神経脊髄炎の病態における B 細胞の関与の解析  
糸山泰人 (東北大学・神経内科) 30
- Non-NMO MS と NMO における HLA-DRB1 アリルの epistatic interaction 解析  
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 32

### 多発性硬化症・病態

- 多発性硬化症および視神経脊髄炎患者の末梢血リンパ球 Th1/Th2 関連性ケモカインの病勢・治療による変化について  
清水優子 (東京女子医科大学・神経内科) 34

●多発性硬化症におけるB細胞Toll-like receptor 9の発現およびその免疫調節性機能解析 菊地誠志（札幌南病院・神経内科）	36
●多発性硬化症病態におけるMMP9陽性CCR2陽性CCR5陽性T細胞の役割 山村 隆（国立精神神経センター・免疫研究部）	38
●多発性硬化症におけるMAIT細胞の動態 山村 隆（国立精神神経センター・免疫研究部）	41
<b>アクアポリン4・臨床</b>	
●多発性硬化症と視神経脊髄炎におけるアクアポリン4発現の多様性 吉良潤一（九州大学・神経内科）	44
●抗アクアポリン4抗体陽性例・陰性例の経過・予後の検討 小川雅文（国立精神神経センター病院・神経内科）	46
●LSCLを有する症例における抗AQP4抗体の有無による臨床的検討 野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）	48
●Neuromyelitis optica (NMO)における抗アクアポリン4抗体価の定量的解析 田中正美（宇多野病院・MSセンター）	51
<b>アクアポリン4・基礎</b>	
●Neuromyelitis optica (NMO)患者血清が血液脳関門に及ぼす影響の解析 神田 隆（山口大学・神経内科）	53
●Aquaporin-4 autoimmunity 糸山泰人（東北大学・神経内科）	55
●Aquaporin4の細胞内局在解析 武藤多津郎（藤田保健衛生大学・神経内科）	57
●実験的自己免疫性脳脊髄炎におけるaquaporin-4分子に関する検討 高 昌星（信州大学・保健学科）	59
<b>動物モデルの解析</b>	
●NMO患者IgGのラットへのpassive transfer 松尾秀徳（長崎川棚医療センター・臨床研究部）	63
●抗AQP4抗体による病態モデル作製の試み 松井 真（金沢医科大学・神経内科）	65
●実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）におけるSema4D-PlexinB1相互作用について 佐古田三郎（大阪大学・神経内科）	67
●MOG-EAE急性期治療手段としてのフェニトイン療法の確立—第2報— 松井 真（金沢医科大学・神経内科）	70

## 自己免疫性脳炎・脳症

- 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2報)：我が国における現状  
原 寿郎 (九州大学・小児科) 72
- 抗 NAE 抗体陽性脳症の臨床スペクトラムの検討  
米田 誠 (福井大学・第二内科) 75
- 免疫性小脳疾患の運動制御破綻様式の特異性  
水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学) 77
- 免疫性小脳疾患の早期画像診断:Voxel-based morphometry 法と SPECT (eZIS, 3DSRT, fineSRT) の有用性  
水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学) 81

## 多発性硬化症・治験と検査

- 日本での多発性硬化症治験の在り方への提言  
斉田孝彦 (宇多野病院) 85
- 視神経炎既往回数と網膜神経線維層厚減少の相関 -視神経脊髄炎と多発性硬化症の比較-  
斉田孝彦 (宇多野病院) 88
- 多発性硬化症患者の認知機能検査 (BRB-N 日本語版)：臨床応用  
菊地誠志 (札幌南病院・神経内科) 90

## 神経免疫の基礎

- タイラーウイルス持続感染マクロファージにおけるサイトカイン産生プロファイルからの考察  
大原義朗 (金沢医科大学・生体感染防御学) 92
- TNF $\alpha$ は GM-CSF 刺激によるミクログリアの樹状細胞への分化を促進する  
錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所) 94
- 制御性樹状細胞に対するミッドカインの役割  
錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所) 96
- 免疫性神経疾患の高感度自己抗体プロファイル  
三木哲郎 (愛媛大学・加齢制御内科学) 98
- 髄液 BCA-1 は、Intravascular large B-cell lymphoma (IVL) の疾患マーカーとなりうるか？  
梅原藤雄 (鹿児島大学・神経病学) 101

## HTLV-1 関連脊髄症

- HAM の全国疫学予備調査の報告  
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 103

- HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 発症に関与する細胞性因子の網羅的解析  
大原義朗 (金沢医科大学・生体感染防御学) 107
- HAM の CTL 抗原認識特異度とウイルス淘汰圧の検討  
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 109
- HAM/TSP における HTLV-I 感染伝播効率に関与する因子の検討  
中村龍文 (長崎大学・感染免疫学) 113
- 抗 HTLV-I 抗体・抗 aquaporin-4 抗体共陽性脳幹脊髄炎の病態解析  
梅原藤雄 (鹿児島大学・神経病学) 116

### 重症筋無力症・基礎

- 実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究  
本村政勝 (長崎大学・第一内科) 118
- 眼筋型・全身型 MG における AChR MIR/ $\alpha$  67-76 阻害抗体の検討  
本村政勝 (長崎大学・第一内科) 120
- 重症筋無力症の胸腺組織型・経過と関連する免疫マーカーの検討  
小野寺宏 (西多賀病院・神経内科) 122
- 重症筋無力症骨格筋における BiP/GRP78 蛋白発現  
吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター) 125
- 正の選択を受けた胸腺細胞に発現する RANKL を介した胸腺髄質形成のメカニズム  
藤井義敬 (名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学) 127

### 重症筋無力症・臨床

- 小児重症筋無力症の治療に関する研究—治療指針作成の検討  
野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック) 129
- 重症筋無力症には甲状腺癌の合併が多い？  
菊地誠志 (札幌南病院・神経内科) 132
- 重症筋無力症の発症年齢による臨床像と免疫学的特徴の比較  
鈴木則宏 (慶應義塾大学・神経内科) 134
- 重症筋無力症におけるタクロリムスのプラセボ対照二重盲検群間比較試験の結果報告  
吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター) 136

### ギラン・バレー症候群

- インフルエンザウイルス感染と GBS  
荻野美恵子 (北里大学・神経内科) 139
- 抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性例の解析  
楠 進 (近畿大学・神経内科) 143
- 軸索型ギラン・バレー症候群は underestimate されている：電気診断の問題点  
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 145

●Guillain-Barré 症候群(GBS)における A 波についての検討 園生雅弘 (帝京大学・神経内科)	147
免疫性ニューロパチー	
●sensory CIDP 3 例 : SEP の診断的役割について 園生雅弘 (帝京大学・神経内科)	149
●多巣性運動ニューロパチーワーキンググループからの報告～全国疫学調査に向けて 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科)	151
●多巣性運動性ニューロパチー(MMN)の糖脂質および糖脂質複合体抗体についての検討 楠 進 (近畿大学・神経内科)	154
●副腎皮質ステロイドが血液神経関門に及ぼす影響 : ヒト BNB 由来細胞株を用いた解析 神田 隆 (山口大学・神経内科)	156
●シェーグレン症候群に関連するニューロパチーの剖検 2 例 : ataxic form と painful form の比較 祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	158
筋疾患	
●外眼筋炎における臨床像と筋病理の検討 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科)	160
●抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床像および病理像に関する検討 清水 潤 (東京大学・神経内科)	163
●炎症性筋疾患における筋線維上の MHC 抗原発現亢進所見を診断に用いる上での感度・ 特異度に関する検討 清水 潤 (東京大学・神経内科)	166
●封入体筋炎の臨床像 : 40 例の横断的検討から 祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	168
●皮膚筋炎・多発筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎における重症化の要因解明とシ クロスポリンA持続静注療法の効果について 池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)	170

### 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

研究代表者 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（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、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（クロー・フカセ症候群）、HTLV-1関連脊髄症（HAM）の8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られた。(1) MSの神経脱落の評価には脳MRIスライス3mm厚でのblack holeの検出が有用である。光干渉断層計はMSや視神経脊髄炎（NMO）での視神経障害の定量的評価に有用である。(2) CCR2+CCR5+T細胞はMSの病態形成に重要である。寛解期MSはMAIT細胞の頻度が少ない。CXCR3+/CCR4+比がMS/NMOの病勢を反映する。(3) NMO脳MRIでcloud-like enhancementがみられる。NMOの約7割で高次脳機能障害が見られた。(4) IFN $\beta$ はNMOの液性免疫因子を賦活化させるが、再発抑制できている症例では継続が可能である。(5) NMO脊髄病巣は髄膜側からT細胞が浸潤する細胞性免疫機序の関与が重要である。NMO患者血清は中枢神経系へのバリア機能を低下させる作用がある。また補体存在下でアストロサイトを障害する。一方補体を介さずに細胞間接着作用に影響を及ぼす可能性もある。急性期NMO患者髄液ではGFAP上昇が著明である。(6) ELISA法による抗AQP4抗体測定は簡便かつ定量性をもつが従来法より感度が低い。(7) 剖検脳にてNMO、MSに係わらず病巣形成にAQP4が関連する可能性のある群とない群が存在している。HLA-DRB1\*09はMS、NMO両群で疾患抑制的に作用し共通した遺伝学的要素が示唆された。(8) ラットEAEで脳脊髄におけるAQP4は重症期には減少し治癒期には回復増加する。抗Sema4D抗体やフェニトインはEAE治療に有効であった。(9) 全国疫学調査にて小児ADEM患者数は326人罹患率が0.8人/10万人と推定され、欧米に比して視神経炎合併が少なく予後良好であった。小児MSは124人と推定され2-3歳と12歳に発症ピークがある。(10) 抗NAE抗体は橋本脳症患者に特異的に認められ急性発症で意識障害や精神症状を主体とする。84%の症例で免疫療法が有効である。(11) 免疫性小脳疾患では脊髄小脳変性症に比してFeedforward制御が亢進していた。Voxel-based morphographyとSPECT併用が早期診断に有用である。(12) 脊髄に持続感染し一次性脱髄を起こすタイラーウイルス（TV）DAはMS病態モデルを誘導し、G-CSFやBLC/CXCL13の発現亢進とIFN $\gamma$ 産生低下が見られる。(13) ミクログリアは刺激によってDCと同様の抗原提示機能を獲得する。制御性樹状細胞の増加誘導が成長因子ミッドカイン阻害薬の治療効果に関与する。(14) 悪性リンパ腫であるIVLの早期診断に髄液のBAF測定が有用である。(15) HAMの全国予備調査で患者数は人口10万人あたり3人、約3600人と推定した。HTLV-1感染伝播にはp38 MAPKが重要である。HAMは抗AQP抗体陰性と視神経炎合併や難治性吃逆がない点でNMOと区別できる。(16) アセチルコリン受容体 $\alpha$ 67-76/MIR に対する阻害抗体はMGの重症度と相関し発症早期に眼筋型か全身型かを予想できる。抗titin抗体、抗Kv1.4抗体は胸腺腫MGで陽性率が高かった。early-onset群はDR9の頻度が高かった。MGにおけるタクロリムスはステロイド投与量が有意に少なかった。MG患者約50名中に1名に甲状腺癌が見つかった。(17) 小児MGの治療指針作成を検討している。(18) GM1/GalNAc-GD1a複合体は純粋運動型GBSの標的かもしれない。軸索型GBSは感覚神経伝導検査も含めた電気診断基準で診断率が向上する可能性がある。真のA波の出現はAIDPに特異的であり診断に役立つ。(19) 下肢脛骨神経体性感覚誘発電位は純粋感覚型CIDPの診断に有用である。CIDPでLM1に対するIgG抗体陽性例がみられた。(20) MMNの全国調査を準備中である。(21) ヒト血液神経関門のモデル培養系でヒドロコルチゾンはclaudin-5発現を増加させバリア機能を増強している。(22) シェーグレン症候群関連感覚性ニューロパチーでは後根神経節内で障害される神経細胞の大きさが臨床像を規定している。(23) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は慢性経過、不整脈、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮、筋組織で肉芽腫性炎症所見などが特徴である。(24) 封入体筋炎は男性が多く、発症年齢中央値63歳、初発症状は下肢筋力低下が多く、嚥下困難は約3割に認められた。(25) 皮膚筋炎・多発筋炎はCyA持続点滴による早期からの血中濃度維持が進行抑制に有用である。



## 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（金沢医科大学大学生体感染防御学）、萩野美恵子（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（広島市民病院神経内科）、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（国立病院機構長崎川棚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）、齋田孝彦（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）、千葉厚郎（杏林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）、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（CIPD）、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（クロー・フカセ症候群）、HTLV-1 関連脊髄症、並びに関連のある免疫性神経疾患（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。

### 視神経脊髄炎・臨床

桑原（千葉大）は、視神経脊髄炎の脳 MRI で多発性硬化症と異なる特異な脳造影パターンがみられることを明らかにした。これは、境界不明瞭な複数の造影増強効果の集簇したものをいい、cloud-like enhancement と命名されて報告された。田中正美（宇多野病院）は、脳 MRI のスライス厚を 5mm と 3mm で比較し、多発性硬化症患者では 3mm 厚で撮影した方が、5mm 厚より造影病巣の数が多い傾向があるが有意ではなく、black hole は 3mm 厚で 5mm 厚より有意に多く認められることを明らかにした。神経脱落の評価には 3mm 厚での black hole の検出が有用と考えられた。西澤（新潟大）は、視神経脊髄炎の脊髄病巣へのリンパ球の浸潤を検討し、中心灰白質の病巣に加えて髄膜に接する著明な細胞浸潤が周辺白質にみられることから、髄膜側から T 細胞が浸潤する細胞性免疫機序の関与が重要であることを報告した。西澤（新潟大）は 5 種の高次脳機能評価を多発性硬化症と視神経脊髄炎で行い多発性硬化症の 71%、視神経脊髄炎の 69% で高次脳機能障害が見られることを明らかにした。視神経脊髄炎でも早期から神経変性機転が存在する可能性を指摘した。

### 視神経脊髄炎・治療と病態

郡山（広島市民病院）は、自験抗 AQP4 抗体陽性患者 17 例のうちインターフェロン β(IFNβ)療法が施行された 12 例における治療効果について解析した。その結果、IFNβ の投与期間は 3.03±1.83 年で、8 例では途中で何らかの理由により投与が中止されていた(中止理由は再発、本人の希望、副作用、理由不明が各々 2 例)。最終観察期間まで投与が継続されていた 4 例のうち 1 例はステロイド、2 例は免疫抑制剤が併用されていた。全体として再発率の低下は認められず、抗 AQP4 抗体陽性患者には IFNβ は推奨されないが、本治療により再発が抑制されていると思われる症例では、併用薬の影響の検討が必要であるが、治療の継続が可能と結論した。楠(近畿大)は、IFNβ を投与した 2 例の NMO(いずれも IFNβ 投与前から AQP4 抗体陽性だった)において B cell activating factor (BAFF)を測定したところ、IFNβ 投与により BAFF 値の上

昇がみられ、投与中止により低下した。またステロイドなどの免疫抑制療法により BAFF はさらに低下した。AQP4 抗体値も BAFF とほぼ同様に推移した。以上から NMO において IFNβ は液性免疫因子を賦活化し AQP4 抗体値を上昇させるので、NMO の IFNβ 療法は慎重にすべきであると考えられた。神田(山口大)は、NMO 関連症候群 19 例(うち 15 例は急性期)における感染症の関与を検討するため、合計 24 種のウイルス、細菌の血中抗体を測定した。その結果、症例数が少ないこともあり対照群に比べて抗体陽性率が有意に高いものは見られなかったが、ムンプスウイルス(急性期は 20%)やヒトヘルペスウイルス(急性期は 6.7~13%)の頻度がやや高い傾向がみられた。今後より多数例での臨床症候を含めた検討が必要と考えられた。糸山(東北大)は、NMO13 例の末梢血における種々の B 細胞表面マーカーの陽性率をフローサイトメーターで測定した。その結果、NMO の末梢血 B 細胞では、CD5 や CD72 の発現が増加している傾向がみられ、この結果は他の自己免疫疾患と同様だった。またステロイドの長期投与により末梢血 B 細胞上の CD5 発現は有意に低下していたことから、治療効果との関連が推察された。吉良(九州大)は、108 例の MS 症例(このうち 34 例は AQP4 抗体陽性あるいは改訂 NMO 診断基準を満たす NMO Spectrum Disorders、それらを満たさない残りの 74 例は non-NMO MS)における HLA-DRB1 アリル相田相互作用を解析した。その結果、HLA-DRB1\*09 は、両群で疾患抑制的に作用し、共通した遺伝学的要素の関与が示唆された。一方、Non-NMO MS 群における HLA-DRB1\*04、HLA-DRB1\*01 の作用、NMOSD 群における HLA-DRB1\*12 の作用は、群ごとに異なっていた。したがって HLA-DRB1 アリルの両群における作用は共通点と相違点があることが示唆された。

### 多発性硬化症・病態

清水（東京女子医大）は、MS 群と NMO 群の末梢血 CD4 陽性分画および CD8 陽性分画において、再発期のケモカイン CXCR3+/CCR4+ 比が、寛解期に比較して上昇することを明らかにし、MS と

NMOの病勢が反映されている可能性を指摘した。菊地（札幌南病院）は、TLR9リガンドであるCpG DNA刺激による末梢血B細胞のIL-10産生能がMS群で低値であること、メモリーB細胞におけるTLR9発現がMS群で低下していること、TLR9発現量とB細胞によるIL-10産生は正の相関を示すことを明らかにした。以上より、MSのメモリーB細胞におけるTLR9発現の低下がIL-10産生の低下に影響している可能性が推測された。山村（国立精神神経センター）は、MS群の髄液メモリーCD4<sup>+</sup>T細胞分画において、CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup>T細胞が増加しており、同細胞はIFN- $\gamma$ とIL-17の両者を産生すること、MMP9とオステオポンチンの発現が上昇していることを明らかにした。MMP9とIL-17は脳血管関門の破綻に関与していること、オステオポンチンはケモカイン、サイトカインの誘導を通じ、炎症の拡大に働くことから、同細胞がMSの病態形成に重要である可能性が推測された。また山村（国立精神神経センター）は、寛解期MS患者末梢血においてmucosal-associated invariant T細胞（MAIT細胞）の頻度が低値であることを示した。MAIT細胞は、MS脱髄巣に浸潤していること、実験的自己免疫性脳脊髄炎において疾患抑制作用を持つことから、同細胞がMSの病態形成になんらかの役割を果たすことが推測された。

#### アクアポリン4・臨床

吉良（九州大）は、16例のMS、NMOと臨床病理学的に診断された剖検脳を用い、脱髄病巣でのKB、GFAP、AQP4脱落範囲を半定量的に比較した。NMO、MSといった病型にかかわらず病巣形成にAQP4が関連する可能性のある群と、関連が見られない群が存在していることを見いだした。小川（国立精神神経センター）は、同院に受診歴のあるMSあるいは視神経脊髄炎と診断された患者で、抗AQP4抗体陽性例23人と陰性例60人の臨床経過を比較、抗AQP4抗体陽性例では陰性例に比較してEDSSの経過には大きな差がないが、視覚機能障害が明らかに高度であったと報告した。野村（埼玉医大）は、LSCLを有する症例を抗AQP4抗体陽性群（21例）と陰性群（12例）に分けて臨床的に検討した。陽性例は陰性例と比較して年間再発回数が多く、視神経病変

合併頻度と他の自己抗体出現頻度が高かった。治療効果に両群の差は無かった。田中（宇多野病院）は、ELISAによる抗AQP4抗体の検討を行い、従来法（HEK293細胞によるシステム）で陽性であった症例の82%がELISAでも陽性であることを示した。ELISAは簡便かつ定量性をもつという利点を有するが、抗AQP4抗体陽性例の確実な検出には従来法も併せて行う意義があることも指摘された。

#### アクアポリン4・基礎

神田（山口大）は、ヒト脳由来微小血管内皮細胞株（TY09）の培養系を用いて、NMO患者血清が血液脳関門にどのような影響を及ぼすかを解析した。その結果、患者血清では、tight junctionの形成・維持に関与するclaudin-5やoccludinの発現を低下させることを明らかにした。すなわち、末梢血から中枢神経系へのバリア機能を低下させる作用があり、さらにその要因としては、抗脳微小血管内皮抗体が関与する可能性を指摘した。糸山（東北大）は、一次培養ヒトアストロサイトを用いて同様の解析を行い、NMO患者血清IgGが補体の存在下でアストロサイトを障害することを明らかにした。また実際にNMO患者急性期髄液では、同細胞の障害を示唆するGFAPの上昇が著明であることを明らかにした。武藤（藤田保健衛生大）は、AQP4分子を構成するAQP4M1とAQP4M23のcDNAを細胞株にtransfectionすることにより、AQP4M1がlipid raftsに局在していることを明らかにした。またNMO患者血清は、補体を介さずに細胞間接着作用に影響を及ぼし得る可能性を指摘した。高（信州大）は、ラットによるEAEを用いて、脳や脊髄におけるAQP4は、重症期には発現が減少し、治癒期には回復あるいは増加することをmRNAレベルで明らかにした。すなわちMBP感作によるEAEでも、病態形成にはAQP4が関与する可能性を指摘した。

#### 動物モデルの解析

松尾（長崎川棚医療センター）はNMOにおける抗アクアポリン4抗体の役割を解明する目的でNMO動物モデル作成の試みを報告した。ラ

ットにフロイント完全アジュバント (CFA) と百日咳毒素 (PTX) を投与し、血液脳関門 (BBB) の破壊を確認後、NMO 患者血清より精製した抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG を passive transfer したが、コントロールとしての健常ヒト血清 IgG 群と、臨床的、組織学的解析において差異を認めなかった。松井 (金沢医大) も NMO における抗アクアポリン 4 抗体の役割を解明する目的で NMO 動物モデル作成の試みを報告した。妊娠ラットに抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者血清 IgG を投与し生まれた子ラットの症状および組織を観察したがコントロール群と差を認めなかった。また成熟ラットを AQP4 蛋白と卵白アルブミンで免疫後 LPS を投与し active immunization による NMO 動物モデル作成も試みたが差異を認めなかった。今後精製した IgG の病原性や投与方法の検討が必要である。佐古田 (大阪大) はクラス 4 セマフォリン分子である Sema4D に対するモノクローナル抗 Sema4D 抗体を実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスに投与し、発症および再発を抑制でき、Sema4D が EAE、MS の治療のターゲットとなる分子であることを報告した。また Sema4D の EAE における働きを解析し末梢免疫担当細胞では CD72 をリセプターとしているが、中枢神経系ではミクログリアに発現される Plexin-B1 をリセプターとし NO を産生し病態を増悪させていることを報告した。松井 (金沢医大) は EAE マウスにおけるフェニトイン療法の効果確認と免疫学的機序を検討し報告した。マウスを MOG で免疫し発症後よりフェニトインを投与することで有意に症状を軽減できることを確認し、脾臓中の調節性 T 細胞 (Treg) がフェニトイン投与群でコントロール群に比べ増加傾向を認め、Treg が治療効果に関与している可能性が示唆された。また投与中止後症状が増悪する傾向もあるため、今後病理学的解析を継続する必要がある。

#### 自己免疫性脳炎・脳症

原 (九州大学) は小児の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と多発性硬化症 (MS) の全国疫学調査を報告した。全国 709 施設 (977 施設中) から回答が得られ、我国の小児 ADEM 患者は

326 人、MS 患者は 124 人と推定された。得られた小児 ADEM の罹患率は 0.8 人/10 万人と推定された。臨床特徴では、ADEM の視神経炎の合併が欧米に比して少ないこと (7%)、予後良好なことが明らかになった。MS は 2, 3 歳と 12 歳に発症のピークがあり、少数ながら予後不良例が見られた。米田 (福井大学) は 63 例の N 末端 $\alpha$ -エノラーゼ (NAE) に対する抗体を有する脳症の臨床特徴をまとめた。抗 NAE 抗体は橋本脳症患者血清に特異的に認められ、本抗体陽性例は急性発症で、意識障害、幻覚・妄想などの精神症状を主体とし、脳波の徐派化を伴うこと、84% の症例が免疫療法が有効であったと報告した。水澤 (東京医科歯科大学) は非腫瘍性の免疫性小脳疾患 (抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体などの陽性の急性小脳疾患) の病態、臨床特徴、画像特徴をまとめた。免疫性小脳疾患では脊髄小脳変性症に比して、運動を滑らかに正確に行うための Feedforward 制御 (運動軌道をあらかじめ予想する制御機構) が亢進しており、小脳が代償的に過剰に活動していること、小脳の予備能が残存していることを表していることを報告した。大量免疫グロブリン療法で症状が改善する点と矛盾しない知見である。治療であるため、本疾患の早期診断は必須であるが従来困難であった。本研究で、通常 MRI 画像で小脳の萎縮が明らかでない次期に、Voxel-based morphography と SPECT を併用することにより、皮質萎縮と血流低下をとらえることができることが明らかになり、早期診断に有用であることが示された。

#### 多発性硬化症・治療と検査

斎田 (宇多野病院) は MS の disease modifying therapy について、国内では 2 種類しか使用できないが、海外では 1st line に IFN $\beta$ 1a (Rebif)、Glatiramer acetate (Copaxone)、2nd line に Natalizumab (anti- $\alpha$ -integrin) (Tysabri)、Mitoxantrone (Novantrone) などが使用可能で、さらに多数の有望な治験が進行中であり、国内外の格差が広がっている現状の報告があった。今後、海外での承認薬を早期に国内でも使用可能とする治験システムを確立して、日本を含む東アジア地区での共同治験も視野に置くべ

きであるとの提言があった。齋田（宇多野病院）らは光干渉断層計(OCT)による視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚(RNFLT)を検討し、視神経脊髄炎(NMO)でMSより減少率が大きく、無症候でも既に減少がみられ、OCTがNMOやMSでの視神経障害の定量的評価に有用であることを報告した。菊地（札幌南病院）らは、簡易反復測定可能神経心理学的検査バッテリー(Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis: BRB-N)日本語版をMS患者と健常群に施行し、BRB-Nは性差や教育歴とは関係なく9項目中6項目で年齢と負の相関を認め、臨床で有用であると報告した。

### 神経免疫の基礎

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亜群に分類され、後者は多発性硬化症 (MS) の動物病態モデルを誘導する。大原（金沢医大）は、ウイルス性脱髄におけるウイルス持続感染の役割を明らかにするために、TV-DA持続感染マクロファージ細胞株を作製し、そのサイトカイン産生プロファイル解析した。同細胞株では、G-CSFおよびBLC/CXCL13の発現亢進とインターフェロン $\gamma$ 産生の低下などが見られ、ウイルス性脱髄の発症に関与する可能性が示唆された。MSの病態では、中枢神経内で自己抗原が病原性T細胞に提示されるプロセスが必須であるが、錫村（名大）は、脳内樹状細胞(DC)がミクログリア由来する可能性を実験的に検証した。DCは末梢における重要な抗原提示細胞で、最近ではMSの脳病変部位において成熟DCの存在が報告されている。解析の結果、ミクログリアはGM-CSF、TNF- $\alpha$ 、LPSの刺激によって成熟DC様細胞に分化し、DCと同様な抗原提示機能を獲得することが示された。ミクログリアからDCへの誘導経路を阻害することによってMS病態を修飾できる可能性が推測される。錫村は先行研究において、成長因子ミッドカインの阻害薬(RNAアプタマー)はFoxP3+制御性T細胞増加を誘導しMSの動物モデルである実験的自己免疫性脳炎(EAE)の発症を抑制することを報告して来た。

今年度は、ミッドカインによる制御性樹状細胞の抑制に着目して検討を進め、制御性樹状細胞の増加誘導がRNAアプタマーの治療効果発現に関与することを示唆した。吉良（九大）は愛媛大学無細胞生命科学工学研究センターとの共同で、小麦胚芽を用いた無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリを用いた高感度自己抗体解析系の確立と応用に向けた研究を行った。梅原（鹿大）は、悪性リンパ腫であるIntravascular large B cell lymphoma (IVL)の早期診断には、髄液のB cell attracting factor (BCA-1)の測定が有用である可能性を指摘した。今後より多くの症例で検討されることが期待される。

### HTLV-1関連脊髄症

出雲（鹿児島大）は、「本邦におけるHTLV-1感染および関連疾患の実態調査と総合対策」研究班(研究代表者；山口一成)と連動して実施した、HAMの全国疫学予備調査の結果を報告した。全国の神経内科専門医が在籍する医療機関を中心にアンケート調査を実施し、回収率32.9%で、HAM患者749人が登録された。内部コントロールとして同時に調査したALS患者数との比較により人口10万人あたりの患者数3人、患者数はおよそ3600人と推定した。また、最近5年は毎年50人以上が新規に診断されており、九州以外の大都市圏関東、近畿で患者比率が増加していることが明らかとなった。HAMはHTLV-1感染者のごく一部にのみ発症する。大原（金沢医大）は、HAM発症に関与する細胞性因子について網羅的解析をおこなった。Tax遺伝子導入細胞株のマイクロアレイ解析により、Tax発現誘導に伴って約50個のシグナル伝達経路の遺伝子が変化することを明らかにした。また、HAM患者200人と無症候性キャリア100人の免疫関連遺伝子のSNPを網羅的に解析し、HAM感受性遺伝子の候補を複数個同定した。解析の進展が待たれる。HTLV-1プロウイルス量の増大はHAM発症の最大のリスクとなっていることが知られている。出雲（鹿児島大）は、HAM患者におけるHTLV-1感染をコントロールする能力、すなわち、ウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の抗原認

識特異度と感染細胞を排除するウイルス淘汰圧を検討した。その結果、抗原認識特異度の低い CTLの方が、高い CTLより、CTL頻度が低いにもかかわらず、HTLV-1に対する淘汰圧が高く、HTLV-1 ウイルス量が低かった。抗原認識特異度の低い CTL は変異抗原ウイルスを効率よく認識することで、ウイルス排除により有効に働く可能性を示しており、HAM の治療戦略として抗原認識特異度の低い CTL を誘導する免疫療法が有効であることが示唆される。中村（長崎大）は、HAM/TSPにおける HTLV-1 プロウイルス量の増大の主因と考えられる HTLV-1 感染伝播の効率の良さに関与する分子機構を、HAM 患者由来 HTLV-1 感染 T 細胞株を用いて解析し、これまで HAM で constitutive に活性化し、Th1 への偏倚の一因となっていることを報告してきた p38 MAPK が、細胞内骨格の再構築への関与を通じて、HTLV-1 感染伝播にも重要な役割を果たしていることを明らかにした。p38 MAPK が HAM の病態に包括的に関与する分子として注目されるとともに、さらにその阻害により感染効率が濃度依存的に低下し、p38 MAPK が治療標的分子の有効な候補となりうることを示している。梅原（鹿児島大）は、これまで variant HAM の存在を報告し、HAM の疾患概念の広がり を提唱している。近年、血清・髄液抗 HTLV-1 抗体陽性、かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎の報告がなされ、variant HAM との異同が問題となっている。梅原は血清・髄液抗 HTLV-1 抗体陽性、かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎 4 例の詳細な解析から、HAM と Neuromyelitis optica(NMO)との異同を検討した。臨床像はいずれの症例も NMO に一致しており、一方で、HAM および variant HAM の全例で抗 AQP 抗体は陰性で、視神経炎合併例や難治性吃逆は 1 例もなく、これら 4 症例は HAM の概念とは異なる病態であると結論している。HAM と NMO を明確に区別できることを示した重要な報告である。

#### 重症筋無力症・基礎

本村（長崎大）は、ラットモノクロナル抗体 mAb35 を用いてアセチルコリン受容体(AChR)  $\alpha$ 67-76/MIR に対する阻害抗体を開発した。そ

の結果、その MIR 阻害抗体価が、結合抗体価より重症筋無力症 (MG) の重症度と相関することを報告した。さらに、眼筋型 MG と全身型 MG の MIR 抗体価を分析し、MIR 阻害抗体は、発症早期に測定することで眼筋型か全身型かを予想できる指標になる可能性が示唆された。また、同じラットモノクロナル抗体で実験的 MG ラットを作成し、ラットの摂食・嚥下機能を嚥下造影法で評価した。小野寺（西多賀病院）は、MG の胸腺組織型・経過と関連する指標として、AChR 結合抗体・価比（治療後慢性期の抗体価/治療前の抗体価）と B 細胞における免疫グロブリンクラス細胞におけるケモカイン受容体発現率を検討した。術後治療経過が長い程 AChR 結合抗体・価比が低下していく症例が増えるが、統計学的に有意差は出なかった。また、B 細胞の各免疫グロブリンサブタイプの発現比率についても、未治療前と治療後慢性期で有意差はなかった。吉川（金沢大）は、MG の骨格筋における BiP/GRP78 蛋白の発現について検討した。MG12 例中 10 例で、BiP/GRP78 蛋白に対する免疫染色が陽性となっていた。MG 患者の筋線維の一部では MHC-class I の発現に加え、BiP/GRP78 蛋白の発現も亢進していた。MHC-class 1 の発現には小胞体ストレスが関与している可能性が考えられた。藤井（名古屋市立大）は、これまでに、正の選択を受けた胸腺細胞の発現する RANKL が、胸腺髄質に微小環境形成における主要なシグナル分子であることを明らかにしてきた。今回、胸腺髄質形成のメカニズムについて、さらに詳細な検討を行った。その結果、胸腺髄質形成には、正の選択を受けた胸腺細胞に発現される RANKL が必須であり、この RANKL により mTEC の増殖がもたらされ、髄質が形成されることが明らかになった。

#### 重症筋無力症・臨床

野村（瀬川神経学クリニック）から、小児重症筋無力症の治療指針作成検討の報告があった。経験した小児 MG 患者 300 例の治療内容を解析し、臨床病型の詳細が明らかになった。また、治療方法の変遷、特にステロイド剤の早期導入、タクロリムスの有効性に関して報告があった。

菊地（札幌南病院）から、MG患者の甲状腺癌合併について3年間の前向き調査（甲状腺エコー）が報告された。甲状腺エコー検査で異常所見を呈した患者を吸引細胞診で調べたところ、新規患者50名の中に1名、外来受診中の47名の患者の中に1名のpapillary carcinomaが見つかった。さらに症例の蓄積のため、甲状腺エコー検査の必要性が提唱された。鈴木（慶応大）は、MGの発症年齢による臨床像を、自己抗体（抗AChR抗体、抗titin抗体、抗Kv1.4抗体）、HLA-DRB1のgenotypingと比較検討した結果を報告した。胸腺腫合併群、胸腺腫非合併患者では発症年齢50歳を境にearly-onset群、late-onset群の3群に分けたところ、眼筋型はlate-onsetに多く、球症状とクリーゼは胸腺腫群に多くかつ重症であった。抗titin抗体、抗Kv1.4抗体は胸腺腫群で陽性率が高かった。またearly-onset群はlate-onset群に比べてDR2(15)の頻度が低く、DR9の頻度が高かった。吉川（金沢大）はMGにおけるタクロリムスのプラセボ対照二重盲検群間比較試験の結果を報告した。ステロイド非抵抗性MGに対しステロイド投与量の減量効果を指標として、タクロリムス群、コントロール群各々40例に28週間の観察を行ったところ、主解析（FAS）では有意差がなかったものの、副解析（PPS）で治験薬投与終了前12週間のステロイド平均投与量がタクロリムス群で有意に減少していた。

#### ギラン・バレー症候群

荻野（北里大）は、インフルエンザウイルス（InfV）感染とGBSの関連について報告した。GBSでは、約60%に先行感染を認め、そのうち約60%が呼吸器感染であるが、InfV感染も先行感染の一つとしてあげられている。またワクチン接種後にGBSを発症した報告もある。93年秋～09年春まで、北里大学病院、東病院、北里メディカルセンター病院で血清を保存したGBS・MFS 150例につきInf抗体検査（CF：補体結合反応）を施行したところ、病歴上InfVA型感染が確認されている2例を含んでいた。しかしInfV感染とGBSの強い関連性は今回の方法では確認できなかった。しかし新型Inf感染に対する反応やワクチン接種の反応は認識する抗原部位により

異なることが予想されるため、十分な注意と前向きの観察が必要である。楠（近畿大）は、昨年報告した抗GM1/GalNAc-GD1a複合体抗体陽性GBSについてより多数例での解析を行った。その結果、GM1とGalNAc-GD1aはRanvier絞輪部の軸索膜上で複合体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った。Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glu $\beta$ 1-とGalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 3-2 $\alpha$ NeuACからなる立体構造が重要であると推測される。桑原（千葉大）は、軸索型GBSがunderestimateされている電気診断の問題点について報告した。発症28日以内に神経伝導検査を行ったGBS患者100例を調べたところ、既存の基準では約4割が分類不能と判定された。さらに軸索型GBSであると考えられる抗グングリオシド抗体陽性群においても、約2割はAIDPと判定されAMANと判定される例は約3割にとどまり、現在の運動神経伝導検査の各パラメーターに基づく判定には限界がある。感覚神経が保たれることが、軸索型GBSの特徴のひとつとなる可能性があり、感覚神経伝導検査所見も含めた新しい電気診断基準の作成により診断率が向上する可能性がある。園生（帝京大）は、GBSにおけるA波についての検討を行った。GBS 25例はHoの基準ではAIDP10例、AMAN7例、unclassified8例に分類され、正中・尺骨神経でA波が異常と判定されたのはAIDP10例中5例で、non-AIDP（AMAN、unclassified）ではA波は認められなかった（ $p < 0.01$ ）。また、A波様の波形が認められたが3cm近位ではA波と証明できなかった波形も含めると、AIDP10例中8例、AMAN7例中4例、unclassified10例中1例でA波があると判定されることになる。脛骨神経ではAIDP10例中5例、AMAN7例中1例でA波の異常が認められた。正中・尺骨神経で近位刺激を行って確認した真のA波の出現は、AIDPに完全に特異的であった。近位刺激での確認を行わないと、この特異性は弱まる。真のA波は、脱髄と関連があり、AIDP診断に役立つと考えられる。

#### 免疫性ニューロパチー

園生（帝京大）は純粋感覚型の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）の4症例を呈示

し、下肢脛骨神経体性感覚誘発電位でP15（大坐骨孔のjunctional potential）とN21（仙髄後角）の潜時延長が末梢神経感覚線維の近位部から神経根の脱髄を検出するのに有効であることを示した。末梢部の神経伝導検査で脱髄所見が明らかでない場合にも体性感覚誘発電位によって末梢神経近位部の脱髄を検出し、純粋感覚型CIDPの診断が可能であると結論している。梶（徳島大）は多巣性運動ニューロパチー（MMN）の全国調査に向けての予備的報告を行った。厳密なMMN診断基準を作成し、これに基づいてMMNの有病率、治療の現状、末梢神経に対する自己抗体の検索を予定している。MMNの有病率推定については、まず8つの代表的施設を選定し、筋萎縮性側索硬化症の頻度との比較により、MMNの有病率を推定する計画の実施を開始している。楠（近畿大）は、MMNにおけるGM1/GalNAc-GD1a複合体に対する自己抗体を検討し、今回対象とした15例の患者血清ではみられなかったと報告した。またCIDP20例中4例にLM1に対するIgG抗体が陽性であり、今後多数例での検討の重要性を指摘した。神田（山口大）はヒト血液神経関門を構成する末梢神経内膜内血管内皮細胞の培養系を用いて、副腎皮質ステロイドが血液神経関門に及ぼす影響を検討した。ヒドロコルチゾンを追加した内皮細胞群ではmRNAレベルおよび蛋白レベルでclaudin-5の発現レベルが増加することを見出した。これらの結果から副腎皮質ステロイドは血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞におけるclaudin-5の発現を増加させることでバリア機能を増強させていると考えられた。祖父江（名古屋大）はシェーグレン症候群に関連する感覚性ニューロパチーの2例の剖検例の詳細な病理学的見当から、大径線維が優位に障害される「ataxic form」と小径線維主体の障害が生じる「painful form」の2つの臨床病理型の後根神経節炎の存在を示し、後根神経節の中で障害される神経細胞の大きさが臨床像を規定していることを示した。

#### 筋疾患

梶（徳島大）は、外眼筋炎4症例の臨床像と筋病理像を検討した。4症例は橋本病の2例と特発性の2例であり、初発症状としては、眼瞼腫

脹、複視、眼窩部痛を認め、橋本病において軽度の四肢近位筋の筋力低下を認めた。4例ともCK値は正常であったが、骨格筋では、全例で筋線維の大小不同と血管周囲や筋線維間の炎症細胞浸潤を認めた。ステロイド治療の反応性は3例で良好、1例で無効であり、ステロイドの減量に伴う増悪に対しては放射線療法や免疫グロブリンが有効であった。甲状腺疾患の有無に関わらず外眼筋炎においては皮膚筋炎や多発筋炎に類似した自己免疫機序がある可能性を報告した。清水（東京大）は、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床像と病理像の特徴を検討した。炎症性筋疾患211例中、抗ミトコンドリア抗体陽性症例は23例（10.9%）存在し、経過は慢性で、不整脈・心伝導障害、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮を認め、筋組織では慢性筋原性変化に加え肉芽腫性炎症所見を有意に高頻度に認めることを明らかにした。また、清水は、筋病理所見である非壊死筋線維膜上のMHC抗原発現亢進所見を筋炎の組織診断に用いる場合の感度・特異度、および注意点に関して検討した。MHC抗原発現亢進所見は、class Iは感度96.8%、特異度66.7%、class IIは感度56.5%、特異度94.4%であった。また、発現亢進線維が切片の25%以上存在する所見は筋炎に特異的であり、筋炎の組織診断上で有用な指標となることを報告した。祖父江（名古屋大）は、治療介入を視野に入れ封入体筋炎40例の自然歴としての臨床経過の検討を行った。男女数（M/F数）は38/2例、発症年齢は38-73歳（中央値63歳）、診断時（筋生検）の年齢は48-76歳（中央値67.5歳）であった。初発症状は下肢の筋力低下・筋萎縮（大腿）が80%で、嚥下困難は診断時に28.2%に認められた。血清CKは $540.5 \pm 380.3$  IU/lであった。発症から2年以内では筋力低下の進行は軽度で、嚥下困難の合併も少ないが、5年を超えるとほとんどの症例は歩行が要介助か不可能で、嚥下困難も60%以上に出現していた。時間軸による筋力低下の勾配は膝関節伸展（大腿四頭筋）で最も大きく $-0.692$ /年であった。池田（信州大）は、皮膚筋炎・多発筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎の重症化要因を検討した。2002年からの経験例17例（寛解12例と死亡5例）の解析では、寛解群と死亡群の間でCyA開始時期、KL-6



値に有意差なく、死亡群は寛解群に比して、PaO<sub>2</sub> および%VC が有意低値であった。また、2009年4月から2例に対してステロイド治療開始と同時に CyA 持続静注療法施行し寛解を得た。CyA 持続点滴による早期からの確実に迅速な血中濃度維持は、病勢の進行抑制に有用であると期待された。

### C. 結論

(1) 視神経脊髄炎 (NMO) の脳MRIで多発性硬化症と異なる特異な脳造影パターン cloud-like enhancementがみられる。

(2) 多発性硬化症 (MS) の神経脱落の評価には脳MRIのスライス3mm厚でのblack holeの検出が有用である。

(3) NMOの脊髄病巣は髄膜側からT細胞が浸潤する細胞性免疫機序の関与が重要である。

(4) MSの71%、NMOの69%で高次脳機能障害が見られ、NMOでも早期から神経変性機転が存在する可能性がある。

(5) IFN $\beta$ により再発が抑制されている抗AQP4抗体陽性症例では治療継続が可能である。

(6) IFN $\beta$ はNMOにおいて液性免疫因子を賦活化しAQP4抗体値を上昇させる。

(7) NMO関連症候群ではムンプスウイルスやヒトヘルペスウイルス感染の頻度がやや高い傾向がみられた。

(8) NMOの末梢血B細胞ではCD5やCD72の発現が増加している傾向がみられ、ステロイドの長期投与によりCD5発現は有意に低下していたことから、治療効果との関連が推察された。

(9) HLA-DRB1\*09は、non-NMO MS、NMO Spectrum Disorders両群で疾患抑制的に作用し、共通した遺伝学的要素の関与が示唆された。

(10) MSとNMOの末梢血CD4陽性分画およびCD8陽性分画において再発期のCXCR3+/CCR4+比が病勢を反映している可能性がある。

(11) MSのメモリーB細胞におけるTLR9発現の低下がIL-10産生の低下に影響している可能性が推測された。

(12) MSの髄液メモリーCD4<sup>+</sup>T細胞分画において、CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup>T細胞が増加しており、同細胞がMSの病態形成に重要である可能性がある。

(13) 寛解期MS患者末梢血においてMAIT細胞

の頻度が低値である。同細胞がMSの病態形成になんらかの役割を果たすことが推測された。

(14) 剖検脳にて、NMO、MSといった病型に係わらず病巣形成にAQP4が関連する可能性のある群と、関連が見られない群が存在している。

(15) 抗AQP4抗体陽性例では陰性例に比較してEDSSの経過には大きな差がないが、視覚機能障害が明らかに高度であった。

(16) LSCLを有する症例で、抗AQP4抗体陽性群は陰性例と比較して年間再発回数が多く、視神経病変合併頻度と他の自己抗体出現頻度が高かったが、治療効果に差は無かった。

(17) 従来法で抗AQP4抗体陽性症例の82%がELISA法でも陽性であった。ELISAは簡便かつ定量性をもつが、確実な検出には従来法も併せて行う必要がある。

(18) ヒト脳由来微小血管内皮細胞株の培養系において、NMO患者血清は中枢神経系へのバリア機能を低下させる作用があり、要因として抗脳微小血管内皮抗体が関与する可能性がある。

(19) ヒトアストロサイトの一次培養系でNMO患者血清IgGが補体の存在下でアストロサイトを障害する。NMO患者急性期髄液では、同細胞の障害を示唆するGFAPの上昇が著明である。

(20) AQP4分子を構成するAQP4M1がlipid raftsに局在していることを明らかにした。NMO患者血清は補体を介さずに細胞間接着作用に影響を及ぼす可能性を指摘した。

(21) ラットMBP-EAEでは脳脊髄におけるAQP4は重症期には発現減少し、治癒期には回復増加することをmRNAレベルで明らかにした。

(22) ラットにCFAと百日咳毒素を投与し血液脳関門破壊を確認後、NMO患者血清より精製した抗AQP4抗体陽性血清IgGをpassive transferしたがコントロールとの有意差を認めなかった。

(23) 妊娠ラットにNMO患者血清IgGを投与し生まれたラットはコントロール群と差を認めなかった。成熟ラットをAQP4蛋白と卵白アルブミンで免疫後LPSを投与しactive immunizationによるモデル作成も試みたが差異はなかった。

(24) 抗Sema4D抗体をEAEマウスに投与すると発症および再発を抑制できた。Sema4Dは中枢神経ミクログリアに発現されるPlexin-B1をリセプターとしNOを産生し増悪させている。

(25) EAE発症後よりフェニトインを投与すると有意に症状を軽減した。脾臓中の調節性T細胞が増加傾向を認め、治療効果に関与している可能性が示唆された。

(26) 全国疫学調査にて患者数は小児ADEM 326人とMS 124人と推定された。小児ADEMは罹患率が0.8人/10万人と推定され、欧米に比して視神経炎の合併が少なく、予後良好であった。小児MSは2歳、3歳、12歳に発症のピークがあり、少数ながら予後不良例が見られた。

(27) 抗NAE抗体は橋本脳症患者血清に特異的に認められ、陽性例は急性発症で、意識障害や精神症状を主体とし、脳波の徐波化を伴うこと、84%の症例で免疫療法が有効であった。

(28) 免疫性小脳疾患では脊髄小脳変性症に比してFeedforward制御が亢進している。MRI画像で小脳萎縮が明らかでない時期にVoxel-based morphographyとSPECT併用が早期診断に有用である。

(29) MS治療薬は国内外の格差が広がっているため海外での承認薬を早期に国内でも使用可能とする治験システムを確立し、日本を含む東アジア地区での共同治験も視野に置くべきである。

(30) 光干渉断層計はNMOやMSでの視神経障害の定量的評価に有用である。

(31) 簡易反復測定可能神経心理学的検査バッテリー(BRB-N)日本語版は、性差や教育歴とは関係なく9項目中6項目で年齢と負の相関を認め、MS患者の臨床評価で有用である。

(32) 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亜群に分類され、後者はMS病態モデルを誘導する。

(33) TV-DA持続感染マクロファージ細胞株では、G-CSFやBLC/CXCL13の発現亢進とIFN $\gamma$ 産生低下が見られ、ウイルス性脱髄の発症に関与する可能性が示唆された。

(34) ミクログリアはGM-CSF、TNF $\alpha$ 、LPSの刺激によって成熟DC様細胞に分化しDCと同様な抗原提示機能を獲得する。この経路の阻害によってMS病態を修飾できる可能性がある。

(35) 制御性樹状細胞の増加誘導が、成長因子ミッドカインの阻害薬(RNAアプタマー)の治療効果発現に関与することを示唆した。

(36) 小麦胚芽を用いた無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリを用いた自己抗体解析系の確立と応用に向けた研究を行った。

(37) 悪性リンパ腫であるIntravascular large B cell lymphoma (IVL)の早期診断には、髄液のB cell attracting factor (BCA-1)の測定が有用である可能性を指摘した。

(38) HAMの全国疫学予備調査では749人が登録された。患者数は人口10万人あたり3人、およそ3600人と推定した。最近5年は毎年50人以上が新規に診断されており、九州以外の大都市圏、関東、近畿で患者比率が増加している。

(39) Tax遺伝子導入細胞株のマイクロアレー解析により約50個のシグナル伝達経路の遺伝子が増加した。免疫関連遺伝子のSNPを網羅的に解析しHAM感受性遺伝子の候補を複数同定した。

(40) 抗原認識特異度の低いCTLの方が高いCTLより頻度が低いにもかかわらずHTLV-1に対する淘汰圧が高く、ウイルス量が低かった。

(41) p38 MAPKが細胞内骨格の再構築への関与を通じてHTLV-1感染伝播にも重要な役割を果たしており治療標的分子の有効な候補となる。

(42) 臨床像がNMOに酷似しているHAMは抗AQP抗体陰性で視神経炎合併例や難治性吃逆は1例もなく、これらでHAMとNMOを区別できる。

(43) ラット抗mAb35抗体を用いてアセチルコリン受容体(AChR) $\alpha$ 67-76/MIRに対する阻害抗体を開発した。重症度と相関し、発症早期の測定で眼筋型か全身型かを予想できる可能性がある。また、同抗体で実験的MGラットを作成し、摂食・嚥下機能を嚥下造影法で評価した。

(44) AChR結合抗体・価比(治療後慢性期の抗体価/治療前の抗体価)は、術後治療経過が長いほど低下していく症例が増えた。

(45) MG患者の筋線維の一部ではMHC-class Iの発現に加え、BiP/GRP78蛋白の発現も亢進しており、MHC-class Iの発現には小胞体ストレスが関与している可能性がある。

(46) 胸腺髄質形成にはRANKLが必須であり、これによりmTECの増殖がもたらされ、髄質が形成される。

(47) 小児MGの治療指針作成検討の報告があり、ステロイド薬の早期導入、タクロリムスの有効性が検討された。

(48) MGの甲状腺癌合併についての前向き調査では、新規患者50名中に1名、外来受診中の47名中に1名のpapillary carcinomaが見つかった。

(49) 眼筋型MGはlate-onsetに多く、球症状とクレーゼは胸腺腫群に多くかつ重症であった。抗titin抗体、抗Kv1.4抗体は胸腺腫群で陽性率が高かった。early-onset群はlate-onset群に比べてDR2(15)の頻度が低く、DR9の頻度が高かった。

(50) MGにおけるタクロリムスのプラセボ対照二重盲検群間比較試験では、タクロリムス群は副解析で治験薬投与終了前12週間のステロイド平均投与量が有意に減少していた。

(51) インフルエンザウイルス感染とGBSとの強い関連性は確認できなかった。

(52) 抗GM1/GalNAc-GD1a複合体抗体陽性GBSの解析により、GM1とGalNAc-GD1aはRanvier絞輪部の軸索膜上で複合体を形成し、純粋運動型GBSの標的となっている可能性がある。

(53) 軸索型GBSがunderestimateされている問題点に対して、感覚神経伝導検査所見も含めた新しい電気診断基準の作成により診断率が向上する可能性がある。

(54) 真のA波の出現はAIDPに特異的であり、脱髄と関連があり、診断に役立つと考えられる。

(55) 下肢脛骨神経体性感覚誘発電位でP15とN21の潜時延長が末梢神経感覚線維の近位部から神経根の脱髄を検出するのに有効であり、純粋感覚型CIDPの診断が可能である。

(56) 多巣性運動ニューロパチー (MMN) の全国調査に向けての予備的報告では、厳密なMMN診断基準を作成し、有病率、治療の現状、末梢神経に対する自己抗体の検索を予定している。

(57) MMNでは抗GM1/GalNAc-GD1a複合体抗体陽性例はなかった。またCIDPではLM1に対するIgG抗体陽性例がみられた。

(58) ヒト血液神経関門を構成する末梢神経内膜内血管内皮細胞の培養系で、ヒドロコルチゾンを追加した内皮細胞群ではclaudin-5の発現レベルが増加し、バリア機能を増強させている。

(59) シェーグレン症候群に関連する感覚性ニューロパチー剖検例から、大径線維が優位に障害される「ataxic form」と小径線維主体の障害が生じる「painful form」の2つの臨床病理型の存在を示し、後根神経節の中で障害される神経

細胞の大きさが臨床像を規定している。

(60) 甲状腺疾患の有無に関わらず外眼筋炎においては皮膚筋炎や多発筋炎に類似した自己免疫機序がある可能性がある。

(61) 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は、経過は慢性で不整脈、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮などを認め、筋組織では肉芽腫性炎症所見を高頻度に認めた。発現亢進線維が切片の25%以上存在する所見は筋炎に特異的であり、組織診断上で有用である。

(62) 封入体筋炎は、男性が多く、発症年齢中央値63歳、診断時年齢は中央値67.5歳、初発症状は下肢筋力低下・筋萎縮(大腿)が80%で、嚥下困難は診断時に28.2%に認められた。発症2年以内では進行は軽度だが、5年を超えると歩行は要介助か不可能であり、60%以上に嚥下困難が出現していた。

(63) 皮膚筋炎・多発筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎の検討では、寛解群と死亡群の間でCyA開始時期、KL-6値に有意差なく、死亡群は寛解群に比してPaO<sub>2</sub>および%VCが有意低値であった。CyA持続点滴による早期からの確実で迅速な血中濃度維持は進行抑制に有用である。

#### 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

なし

##### 2) 実用新案登録

なし

##### 3) その他

なし

## II. 分 担 研 究 報 告