

表1. 小児ADEM、CIS*、MSの臨床的特徴

	ADEM(n=67)	CIS*(n=16)	MS(n=37)
男性(%)	64.2	56.3	32.4
発症年齢(mean)	5.8	6.6	8.1
既往歴			
周産期異常(%)	4.5	0	0
先天異常(%)	9	0	0
発達遅滞(%)	7.5	0	0
アレルギー(%)	26.9	12.5	11
頭部外傷(%)	1.5	0	3
誘因			
感染症(%)	60	56.3	-
ワクチン(%)	13.4	0	-
前駆症状			
発熱(%)	68.7	68.8	-
頭痛(%)	34.3	31.3	-
悪心嘔吐(%)	34.3	12.5	-
皮疹(%)	1.5	12.5	-
倦怠感(%)	40.3	18.8	-
眠気(%)	22.4	0	-

CIS*:多症候性CIS

性散在性脳脊髄炎(recurrent disseminated encephalomyelitis; RDEM)、多相性散在性脳脊髄炎(multiphasic disseminated encephalomyelitis MDEM)、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica NMO)、Clinically isolated syndrome (CIS)、MSの患者数を調査した。

(2) 二次調査

一次調査で「症例あり」と回答した施設に、二次調査票を送付し、発症年齢、性別、臨床症候、検査所見、MRI 所見、治療、予後に関して調査を行った。収集したデータを用いて、発症年齢、性別、臨床症候、治療、予後について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認(承認番号 20-64)を得て実施した。

研究結果

(一次調査)

回答率 709/977 施設(72.6%)

集積症例数(含疑い): ADEM 238 例、RDEM 8 例、MDEM 11 例、NMO 11 例、CIS 30 例、MS 101 例

表2. 小児ADEM、CIS*、MSの症状・徴候

(%)	ADEM(n=67)	CIS*(n=16)	MS(n=37)
けいれん	26.9	25	32.4
精神症状	14.9	0	29.7
知能低下	9	0	21.6
失語、失行、失認	20.9	0	16.2
不随意運動	14.9	0	16.2
嚥下障害	17.9	0	18.9
構音障害	25.4	0	18.9
その他脳幹障害	3	0	18.9
視力低下	9	37.5	70.3
視神経萎縮	0	12.5	18.9
視野欠損	0	12.5	18.9
眼筋麻痺	4.5	0	27
眼振	9	0	13.5
顔面神経麻痺	6	0	10.8
その他脳神経麻痺	0	0	8.1
運動麻痺	61.2	10.4	54.1
腱反射亢進	43.3	6	43.2
病的反射	23.9	4.5	29.7
感覚障害	23.9	0	32.4
排尿障害	40.3	12.5	29.7
肢節失調	22.4	6.3	21.6
軀幹失調	26.9	18.8	35.1
髄膜刺激徴候	43.3	18.8	-
有痛性強直性けいれん	4.5	0	5.4
末梢神経障害	3	0	13.5

CIS*:多症候性CIS

(二次調査)

調査票回収率 93/177 施設(52.5%)

集積症例数(含疑い): ADEM 67 例、

RDEM 1 例、MDEM 8 例、NMO 5 例、

CIS 22 例(内 多症候性 16 例)、MS 37 例

1. 臨床的特徴(表1 参照)

ADEM 患者群は MS 患者群に比べ男児の割合が高く、平均発症年齢は低かった。発症年齢分布では、ADEM 患者群は 2-3 歳、多症候性 CIS 患者群は 4-5 歳にピークを認めた。ADEM 患者群の先行感染の頻度、前駆症状としての発熱、頭痛の頻度は多症候性 CIS 患者群の頻度と比べて有意な差は認められなかった。

2. 臨床症候(表2 参照)

けいれんは MS 患者で比較的多く認められた。視力低下、視神経萎縮、視野欠損、眼筋麻痺の頻度は多症候性 CIS 患者群、MS 患者群に比べ ADEM 患者群で有意に少なかった。

3. 治療

ADEM 患者ではステロイドパルス療法が79%、経口投与単独療法が7.5%で行われていた。多症候性 CIS 患者も同様の治療が行われていた。MS 患者の IFN β 療法は37 例中12 例で行われていた。

4. 予後

MS患者の観察期間は平均5.1年(1~14年)であった。ADEM患者の95%、多症候性CIS患者の全例がEDSS score 0であり、歩行や神経学的所見に異常を認めなかった。MS患者ではEDSS score 0が67%、score 1-5が27%だったが、EDSS score 9、寝たきり症例が1例あった。後遺症としての歩行障害はADEM患者の3%、MS患者の5.4%に、脊髄障害はADEM 患者の1.5%、MS 患者の5.4%、膀胱直腸障害はADEM 患者の4.5%、MS 患者の5.4% に認めた。視力障害はADEM患者群で1.5%に対し、多症候性CIS患者で13%、MS患者で14%に認められた。

考察

これまでに報告された多くの ADEM の症例調査は IPMSSG 定義に基づいていないため、今回の調査結果との厳密な比較はできないが、過去の報告では ADEM における視神経炎の合併頻度が 12-23%であるのに対し、今回の調査では 7%であり、我が国の ADEM では視神経炎の合併頻度が少ない傾向が認められた。ADEM の年齢分布、性別、先行感染や発熱、頭痛などの頻度や視神経炎以外の臨床症候はこれまでの報告と明らかな違いはなかった。

今回の調査では、多症候性 CIS 群は、性差、年齢分布、誘因、前駆症状において ADEM 群に近い傾向を有していたが、臨床症状では MS

群と同様に視力障害合併が有意に高く、後遺症においても視覚障害の頻度が高かった。

IPMSSG では CIS を MS の初期段階ととらえ、ADEM と区別することで MS への移行を早期に発見することを目標としている。我が国における CIS の特徴や MS への移行の危険性を、今後も詳細に検討していく必要がある。

結論

- 1) 小児 ADEM、MS、および類縁疾患について、IPMSSG 定義による全国調査を行った。
- 2) 二次調査では、ADEM 群、多症候性 CIS 群、MS 群の臨床的特徴を比較し、多症候性 CIS 群は、性差、年齢分布、誘因、前駆症状において ADEM 群に近い傾向を有していたが、臨床症状では MS 群と同様に視力障害合併が有意に高く、後遺症においても視覚障害の頻度が高かった。
- 3) 国際比較では、わが国の ADEM は、視神経炎の合併頻度が少なく、神経後遺症が少ない傾向が認められたが、過去の調査報告が IPMSSG の定義ではないため、今後の調査と比較検討する必要がある。

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案特許：なし

抗 NAE 抗体陽性脳症の臨床スペクトラムの検討

研究協力者 米田 誠¹⁾

共同研究者 松永晶子¹⁾、藤井明弘¹⁾、井川正道¹⁾、横山広美¹⁾、栗山 勝¹⁾

研究要旨

これまでに我々は、橋本脳症患者血清中に、 α -enolase の NH₂ 末端に対する自己抗体（抗 NAE 抗体）が特異的に存在し、血清診断の有用なマーカーとなることを報告してきた。全国多施設症例の抗 NAE 抗体陽性の脳症症例 63 例の臨床・免疫学的検討を行い、従来、橋本脳症として報告された症例との比較を行い、疾患スペクトラムを整理した。また、抗 NAE 抗体の力価も検討した。その結果、抗 NAE 抗体陽性脳症症例のうち、84%の患者で免疫療法が有効であった。免疫療法有効群では、急性・亜急性に発症し、意識障害、精神症状を有意に多く呈した。検査所見では脳波の徐波化を呈する症例が有意に多かった。また、従来報告された橋本脳症と抗 NAE 抗体陽性脳症とは、極めて共通のスペクトラムを有すると考えられた。

研究目的

我々は、橋本甲状腺炎に伴う自己免疫性脳症（橋本脳症）において、プロテオーム解析を用いて NH₂ 末端側 α -enolase (NAE) に対する自己抗体が特異的に存在することを明らかにし、本症の血清診断を可能にした。

解析依頼があった多数症例に対して、抗 NAE 抗体陽性の脳症患者の臨床・免疫学的特徴を検討し、従来、橋本脳症として報告された症例との比較を行った。また、抗 NAE 抗体の力価について検討した。

研究方法

(1)対象症例

多施設の抗 NAE 抗体陽性脳症で、ステロイド治療をはじめとする免疫療法を行い、十分な臨床症状が得られた 63 例（自験 11 例；年齢 19-87 歳、男：女=15：48）を対象とした。

(2)方法

免疫プロット：NH₂ 末端側の α -enolase (NAE) (1-157 アミノ酸) cDNA をヒト由来培養細胞に導入し組換え蛋白として精製、免
福井大学医学部第二内科（神経内科）

疫プロットにより血清中の自己抗体の有無を検討した。また、血清の倍々希釈によって抗 NAE 抗体の力価を検討した。

臨床像の解析：対象症例の年齢・性、甲状腺機能、抗甲状腺抗体、発症様式、臨床徴候（意識障害、認知症、精神症状、けいれん、不随意運動、小脳失調）、脳波、頭部 MRI、髄液蛋白/IgG 上昇、免疫療法反応性を比較検討した。また、臨床病型を急性脳症型（辺縁系脳炎含む）、精神病型、その他（純粋小脳失調、CJD 様）に分類し検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は福井大学の倫理委員会において承認を受け、患者本人への十分な説明を行い、文書での同意を得ている。個人の情報の保護に留意し、プライバシー保護には十分に配慮した。

研究結果

1. 臨床・検査画像所見の解析

・抗 NAE 抗体陽性脳症 63 例のうち、免疫療法の効果があった群（有効群）は 53 例（84%）、10 例は無効であった（無効群）。

・年齢・性（以下有効群/無効群）：平均年齢

60歳[20-85歳]/74歳[51-87歳]、有効群で二峰性のピークを認めた。男：女比 13：40/2：8。

・甲状腺関連：両群ともに甲状腺機能は正常例が70%を占め、抗甲状腺抗体は抗TPO抗体、抗TG抗体ともに陽性例が半数以上を占めた。自己免疫性甲状腺疾患の既往 35%/30%。

・発症様式：急性 57%/20%、亜急性 34%/10%、慢性 9%/70%と有効群では急性、亜急性に発症する例が有意に多かった ($p<0.01$)。

・臨床徴候：意識障害 72%/20% ($p<0.01$)、精神症状 62%/10% ($p<0.01$)、認知症 43%/50%、痙攣 38%/10%、不随意運動 34%/10%、失調 23%/30%。

・臨床病型：急性脳症型 64%/20%、精神病型 21%/30%、失調型 11%/30% CJD 様型 4%/10%。

・検査・画像：頭部MRI：正常 63%/33%。脳脊髄液：髄液中蛋白/IgG 上昇 49%/20%。脳波：基礎波の徐波化 80%/33% ($p<0.05$)。

・免疫療法反応性：著効 52%、中等度効果 19%、軽度 23%、自然治癒 6%。

2. 抗 NAE 抗体力価の検討

・治療効果と力価：治療効果に関わらず高力価群と低力価群が存在した。

・臨床病型と力価：急性脳症型では 5120 倍～20480 倍の高力価群と、320 倍～1280 倍の低力価群が存在する傾向がみられた。失調型は少数例ながら、急性脳症型と比較して有意に高力価であった ($p<0.05$)。

・高力価であった失調型において、抗 NAE 抗体陽性で免疫治療が有効であった群は、認知症、精神症状を呈し、脳波の徐波化を示し、頭部MRIで小脳萎縮に乏しいという傾向が認められた。

考察

過去の文献の集計例である報告と比較検討を行うと、抗甲状腺抗体を有し、意識障害や脳波異常が高率で、頭部MRIの異常頻度が低い点など共通の結果であった。一部異なる部分もあるが、従来報告された橋本脳症と抗 NAE 抗体陽性脳症は、ほぼ一致している結果となり、極めて共通のスペクトラムを有すると考えられた。

結論

・抗 NAE 抗体陽性脳症で頻度の高いもの①急性・亜急性に発症、②意識障害、幻覚・妄想などの精神症状を呈する、③脳波の徐波化がみられる、④免疫療法に良好な反応性を有する。

・抗 NAE 抗体の力価は、急性脳症型では、高力価と低力価の2群に分かれる傾向があり、小脳失調型で有意に高い。

・ステロイド反応性の小脳失調型橋本脳症の特徴 ①認知症・精神症状を有し、②脳波の徐波化を示し、③MRIで小脳萎縮に乏しい。

(謝辞) 橋本脳症患者の抗体の解析の機会を頂き、臨床徴候の情報提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。

文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

免疫性小脳疾患の運動制御破綻様式の特異性

研究分担者 水澤英洋¹⁾

共同研究者 三苫博²⁾、笈 慎治、李 鍾昊³⁾、南里和紀⁴⁾、石橋 哲¹⁾

研究要旨

指標追跡運動においてフィードフォワード制御とフィードバック制御の割合を計測し、免疫性小脳疾患と脊髄小脳変性症(SCD)を比較することで、小脳の獲得機能の破綻様式の差を検討した。両者ともに、指標追跡運動が不正確であったが、免疫性小脳疾患では稚拙ながら小脳によるフィードフォワード制御が行われており、SCDでは大脳運動野を介するフィードバック制御が行われていた。この結果は、免疫性小脳疾患の予備能を示すものと考えられ、早期診断・治療の手がかりになることが期待される。

A.研究目的

手を用いる滑らかな運動は、最初は大脳運動野を介するフィードバック制御で調節されるが、速い運動に対しては不十分で、ぎこちない結果になってしまう。そこで次第に学習によって、小脳に内部モデルが形成され、予測的なフィードフォワード制御が行われるようになる。では学習によって獲得されたフィードフォワード制御機能は、様々な疾患でどのように破綻していくのであろうか？この疑問は、小脳症状を理解する新たな鍵になると考えられる。

この疑問を解析するために、我々は自己免疫性的小脳疾患に注目した。自己免疫性小脳疾患は、出現する抗体の種類によって、抗GAD抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体陽性的小脳失調症と分類され、治療により改善し、可逆性を示す。これは小脳に予備能があることを示唆するもので、免疫性小脳疾患に特異な特徴である。

そこで本研究では、指標追跡運動遂行中のフィードフォワード制御とフィードバック制御の割合を計測し、免疫性小脳疾患と脊髄小脳変性症(SCD)を比較することで、小脳の獲得機能の破綻様式の差を検討した。

- 1) 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学
- 2) 東京医科大学 医学教育学
- 3) 東京都医学研究機構 東京都神経科学総合研究所 認知行動研究部門
- 4) 東京医科大学八王子医療センター 神経内科

B.研究方法

1 解析原理

指標追跡運動を行っている場合には、次の

運動方程式が得られる。

$$\text{トルク} = \Sigma \text{筋活動} = B \, d\theta(t)/dt + K \, \theta(t)$$

$\theta(t)$ は運動の軌跡、

B は粘性定数、 K は弾性定数

これは、筋活動量の合計は、速度を合わせようとした成分と、位置を合わせようとした成分の和で表されることを示している。

この運動方程式における速度成分と位置成分の割合に注目することによって、行われた指標追跡運動における、フィードフォワード制御とフィードバック制御の比率を識別することが可能である。すなわち、

1) フィードフォワード制御は、位置のずれを修正する制御であり、位置を合わせようという成分が主体となるため、定数 K が大きくなる。

2) 一方、フィードフォワード制御は、指標の速度と位置を予測するものであるから、速度と位置を合わせようとする2つの成分があるため、定数 B と K がほぼ等しくなる。

という特徴がある。したがって、フィードバック制御とフィードフォワード制御では、運動方程式の定数に差があるため、運動方程式で B/K 比、つまり、速度・位置比を求めれば、行われた運動におけるフィードバック制御、フィードフォワード制御の比率を、推定することが可能となる。

2 実際の計測

被検者に、PC画面上を2の字に動く指標に、カーソルを合わせる課題を実行させる。そして、前腕の4つの筋（ECR, ECU, FCU, FCR）

から表面筋電図を記録し、同時にカーソルの軌跡を記録する。軌跡から得られた速度波形、位置波形と、筋張力が一致するように、速度・位置比（ B/K 比）を求める。

正常対照者5名、SCDとして、MSA-C3名、SCA62名の計5名、また、免疫性小脳疾患として、抗GAD抗体陽性2名、抗グリアジン抗体2名、抗甲状腺抗体1名の計5名を対象にし、おのおの、5試行ずつ記録を行った。

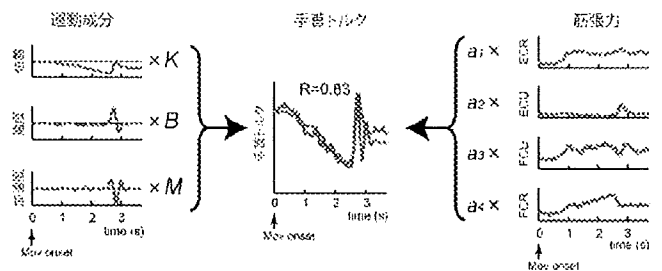


図1 実際の波形

動きから求めたトルクに一致するように、筋活動から求めたトルクを一致させる。この過程で、 B/K 比が計算される。

（倫理面への配慮）被験者からインフォームドコンセントを得た上で、東京医科大学八王子医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

図は縦軸が成功率、横軸が速度・位置比を示す。正常対照者では、成功率がほぼ100%であり、速度・位置比は1.5から2の範囲であった。これに対して、SCDでは指標追跡が正確に行えず、成功率が低下していた。さらに、速度・位置比も顕著に低下し、速度ではなく位置に合わせる制御が主体であった。フィードバック制御とは、位置のずれを修正す

る点の特徴であることから、この結果は、SCDにおいては、本来のフィードフォワード制御ではなく、位置のずれを修正するフィードバック制御が行われていることを示唆している。

一方、免疫性小脳疾患では全く異なる結果が得られた。免疫性小脳疾患では、成功率はSCDと同じように低下していた。しかし、速度・位置比については、正常と同じか、あるいは、正常よりも増加し、速度と位置の2つの成分を合わせる制御が行われていた。フィードフォワード制御とは、位置に加え速度を予測する点の特徴であるから、この結果は、免疫性小脳疾患ではフィードバック制御が、不正確なもので行われていること、あるいは、速度を予測するというフィードフォワード制御の特徴が、より強調されている状態であることを示唆している。

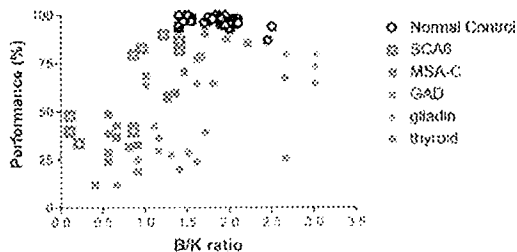


図2 指標追跡運動における、B/K比と達成率の相関性。

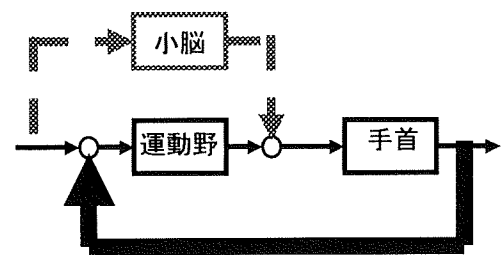
D. 考察

なぜ、SCDと免疫性では運動制御様式が異なるのであろうか。言い換えると、なぜ临床上同じ ataxia を示していながら、小脳フィードフォワード機能が、SCDでは失われ、免疫性小脳疾患では不正確なもの保たれているのであろうか？ この結果は、同じ ataxia でも、

「小脳が働かず脳で代償されている場合」と、「小脳が調子の悪いものの頑張っている場合」の2通りあることを示唆している。

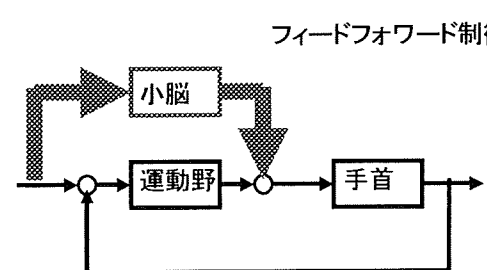
一つの可能性は、障害の程度が異なるという量的な差である。つまり、SCDは重症で、免疫性は軽症という考え方である。しかし図2に示されているように、成功率が80%程度の軽症例でも、速度・位置比に違いが認められる。したがって、量の差のみで説明することは困難である。

A 脊髄小脳変性症



フィードバック制御器

B 免疫性小脳疾患



フィードフォワード制御器

図3 脊髄小脳変性症(A)と免疫性小脳疾患(B)における、指標追跡運動の制御様式の差

もう一つの可能性は、障害の起こり方の質的な相違である。ここで参考になるのが、我々が以前明らかにした、抗GAD抗体陽性の小脳失調症の結果である。抗GAD抗体は、プルキ

ン工細胞への抑制性シナプス伝達のみを選択的に障害し pathogenic な作用を示す。このように特定のシナプス伝達のみが障害される場合には、残存シナプスの可塑性による代償が不完全ながら起こりうると考えられる。この点が、プルキン工細胞そのものが障害されるSCDと異なる点である。この推測は、免疫性小脳疾患においてIVIg療法後、小脳失調が改善するとともに、小脳血流が増えるという我々の報告に合致する。

D.結論

免疫性小脳疾患において、フィードフォワード制御が不正確ながら保たれているという小脳予備能を反映する制御様式は、脊髄小脳変性症には認められない特異的な変化であり、

早期診断の指標になることが期待される。

E.文献

- 1) Mitoma H, et al. J Neurol Sci 2003; 208, 51-56.
- 2) Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. J Neurol Sci 2008; 271: 186-190.
- 3) Nanri K, et al. Intern Med 2009; 48:783-790.
- 4) 鏡原康裕、李 鍾昊、笥 慎治. 臨床神経生理学 2008; 36: 633-641.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

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

研究分担者 水澤英洋¹⁾

共同研究者 南里和紀²⁾、三苫博³⁾、石橋 哲¹⁾

研究要旨

免疫性小脳失調症は治療可能な疾患であり、プルキンエ細胞が不可逆性の変性をおこす前に早期診断する必要がある。本研究の目的は免疫性小脳失調症早期診断のための画像診断法を確立することである。対象は小脳性運動失調を呈し抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体のいずれかが陽性で大量免疫グロブリン療法が運動失調に有効であった 6 例（GAD 抗体陽性女性 2 例、グリアジン抗体陽性男女例、甲状腺抗体陽性男女例）である。画像検査は、通常の MRI 撮影の他に、voxel-based morphometry (VBM)、SPECT (eZIS, 3DSRT, fineSRT) を行った。6 例中 3 例は通常の MRI 画像で小脳萎縮が明らかではなかった。これら小脳萎縮不明瞭 3 例において、VBM では 3 例中 2 例で皮質萎縮所見をみとめ、eZIS では 3 例中 1 例、3DSRT では 3 例中 2 例で小脳血流低下所見をみとめ、fineSRT では 3 例全例で小脳の血流低下所見をみとめた。VBM, SPECT (eZIS, 3DSRT, fineSRT) 画像検査は免疫性小脳失調症の早期診断治療のために有用と考えられた。

A.研究目的

近年、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体などが陽性の免疫性小脳失調症の報告が蓄積されている。免疫性小脳失調症は治療可能であり、不可逆性変化が生じる前に治療するために早期診断は極めて重要である。本研究の目的は免疫性小脳失調症早期診断のための画像診断法を確立することである。

B.研究方法

対象は小脳性運動失調を呈し抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体のいずれかが陽性で大量免疫グロブリン療法 (IVIg) が運動失調に有効であった 6 例（抗 GAD 抗体陽性女性 2 例、抗グリアジン抗体陽性男性 1 例・女性 1 例、抗甲状腺抗体陽性男性 1 例・女性 1 例）である。

MRI 検査として通常の MRI 撮像以外に voxel-based morphometry (VBM) 画像で小脳皮質萎縮について解析し、^{99m}Tc-ECD による

- 1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
- 2) 東京医科大学八王子医療センター神経内科
- 3) 東京医科大学医学教育学

SPECT 検査では通常の脳血流解析画像以外に eZIS, three-dimensional stereotaxic regions of interest template method (3DSRT), fine stereotaxic regions of interest template (fineSRT)による解析を行った。

(倫理面への配慮) 被験者からインフォームドコンセントを得た上で、東京医科大学八王子医療センターの倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

6 例のうち、通常の MRI にて明らかな小脳萎縮をみとめたものは抗 GAD 抗体陽性女性 1 例、抗甲状腺抗体陽性男性 1 例・女性 1 例の 3 例であった。3 例とも VBM で小脳皮質萎縮所見をみとめ、全ての SPECT 解析で小脳血流低下所見をみとめた。他 3 例(抗 GAD 抗体陽性女性 1 例、抗グリアジン抗体陽性男性 1 例・女性 1 例)では通常の MRI では明らかな小脳萎縮所見をみとめなかった。これら小脳萎縮不明瞭 3 例について VBM 画像、SPECT (eZIS, 3DSRT, fineSRT) における解析では、VBM にて 3 例中 2 例で皮質萎縮所見をみとめ (図 1)、eZIS では 3 例中 1 例、3DSRT では 3 例中 2 例で小脳血流低下所見をみとめ、fineSRT では 3 例全例で小脳の血流低下所見をみとめた (表 1)。小脳萎縮不明瞭 3 例の画像所見について表 2 にまとめた。

D. 考察

本研究では、通常の頭部 MRI 検査では小脳萎縮の診断が困難であった 3 例について、

MRI-VBM, SPECT-eZIS, 3DSRT, fineSRT を行ったところ、3 例全例に小脳皮質萎縮、血流低下所見のいずれかをみとめ、免疫性小脳失調症との診断が可能となった。小脳失調症の診断では、MRI, SPECT が有用であるが、病初期の段階では、異常所見を確認できないこともしばしば経験する。そのような症例では、小脳萎縮、血流低下を鋭敏に示す画像検査が必要となるが、本研究における MRI での小脳萎縮不明瞭例 3 例において、MRI-VBM, SPECT-eZIS, 3DSRT, fineSRT 解析が小脳失調症の診断に有用であった。

本邦で早期アルツハイマー型認知症診断支援システムとして多用されている

voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) は灰白質の萎縮を数値解析することができるソフトウェアで、対象部位の灰白質容積を測定する際には VBM が利用されている。

近年、小脳萎縮症の診断においても VBM が有効との報告が散見される。なぜなら、小脳萎縮症では、プルキンエ細胞の萎縮により灰白質が萎縮する小脳皮質萎縮症や、橋核神経細胞・オリブ核変性、小脳プルキンエ細胞の脱落など広範囲な変性萎縮をきたす多系統萎縮症、また小脳皮質は比較的保たれ、小脳白質の変性、脳幹萎縮をきたす SCA3 など様々な病型があり、VBM は病型に特徴的な灰白質萎縮所見を呈するからである。本研究では MRI での小脳萎縮不明瞭 3 例中 2 例で小脳皮質萎縮が明瞭に示された。

SPECT-eZIS は患者データを正常例に合わせるために全脳平均で正規化しており、相対的な血流低下が示される解析法であり小脳失調症の診断に有用とされている。しかし、絶対値の評価ではないため、病初期の段階や小脳以外にも障害が広がった症例では異常を検出することが困難な場合がある。3DSRT では、脳の各部位の血流を絶対値で表記、また図示される。fineSRT では、さらに細分化され各脳部位の血流値が絶対値で表示される。本研究では、eZIS で小脳血流低下が図示されたものは3例中1例であったが、fineSRT では3例全例で小脳血流低下が示された。以上より、SPECT 検査においては、e-ZIS, 3DSRT, fineSRT など多種類の解析による詳細な検討を行うことが有用と考えられる。

これまで、本邦ではあまり注目されなかったが、進行性小脳失調症の中には免疫性小脳失調症が含まれていると考えられる。免疫性小脳失調症は症候性皮質性小脳萎縮症に分類され小脳皮質主体の萎縮を呈する進行性小脳失調症の患者では、MRI-VBM, SPECT-eZIS, 3DSRT, fineSRT などの画像検査で早期に皮質性小脳萎縮を診断し、抗グリアジン抗体、抗 GAD 抗体、抗甲状腺抗体を含めた詳細な自己抗体検査を行うことが望まれる。そして、それら自己抗体が陽性

であれば、自己免疫性小脳失調症である可能性があり、プルキンエ細胞が不可逆的な変性に陥る前に、IVIg を含めた免疫治療を開始することを考慮すべきである。

D. 結論

MRI-VBM, SPECT-eZIS, 3DSRT, fineSRT では、通常の MRI 画像では小脳萎縮が未だ明らかではない免疫性小脳失調症においても小脳皮質萎縮・血流低下所見を確認しえた。免疫性小脳失調症の早期診断治療のために、通常の MRI だけでなく、VBM, SPECT による詳細な分析を行うことは有用と考えられた。

E. 文献

- 1) Mitoma H, et al. J Neurol Sci 2003; 208, 51-56.
- 2) Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. J Neurol Sci 2008; 271: 186-190.
- 3) Nanri K, et al. Intern Med 2009; 48:783-790.
- 4) 南里和紀, 他. 臨床神経学 49:37-42, 2009

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

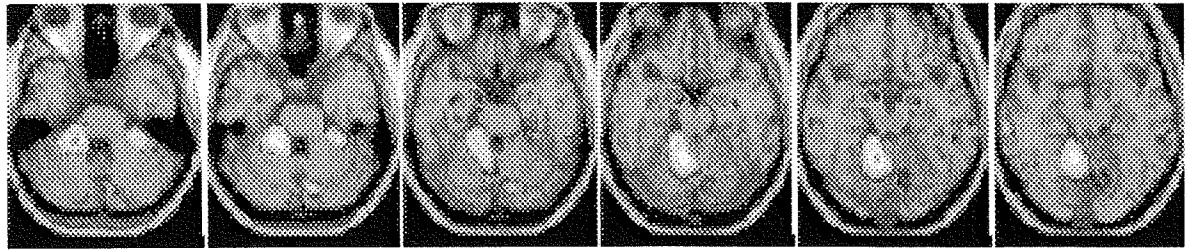


図1 小脳萎縮不明瞭抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症患者のVBM画像

通常のMRI画像では小脳萎縮は不明瞭であったが、VBM画像では両側小脳半球、小脳虫部前葉の皮質萎縮所見をみとめた。

	右 (正常)	左 (正常)
小脳虫部	47.38 ↓ (56.0 ± 3.9)	49.14 ↓ (55.7 ± 3.7)
小脳半球前葉	37.38 ↓ (49.0 ± 3.5)	40.94 ↓ (48.4 ± 4.0)
小脳半球後葉	54.48 (56.4 ± 4.3)	52.22 (55.6 ± 4.3)
橋	32.28 (36.3 ± 3.9)	31.89 (34.7 ± 4.0)

表1 小脳萎縮不明瞭抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症患者のfineSRT

SPECT-eZISでは小脳血流低下は明らかではなかったが、fineSRTでは、小脳虫部、小脳半球前葉に右側優位に血流低下所見をみとめた。

	MRI (VBM)	SPECT (eZIS)	SPECT (3DSRT)	SPECT (fineSRT)
GAD抗体 72歳女性	所見なし	所見なし	血流低下	血流低下
グリアジン抗体 51歳男性	皮質萎縮	所見なし	所見なし	血流低下
グリアジン抗体 84歳女性	皮質萎縮	血流低下	血流低下	血流低下

表2 小脳萎縮不明瞭免疫性小脳失調症のVBM, SPECT所見

VBMにて3例中2例で皮質萎縮所見をみとめ、eZISでは3例中1例、3DSRTでは3例中2例で小脳血流低下所見をみとめ、fineSRTでは3例全例で小脳の血流低下所見をみとめた。

『日本での多発性硬化症治療の在り方への提言』

【演者】 斎田孝彦、楠 進

【所属】 国立病院機構宇多野病院、近畿大学病院神経内科

【目的】 多発性硬化症（MS）治療に利用可能な薬剤が海外で6種、国内では2種と格差が大きい。国内で利用可能なベタフェロン、アボネックスによる治療では効果不十分で、長期的には再発・障害進行があり、副作用で利用不可能なことも多い。海外では、多数の有望な新薬の開発が進行中で、格差は一層拡大する見込みである。こうした状況を打破するため、MS新薬の治療・審査承認のありかたについて、班会議での討議を経て行政当局に対し提言する。

【提言案】

(1) 国内外の既存MS治療薬の格差

国内では2種類の disease modifying therapy (DMT) の利用が可能だが、先進諸国では IFN β 1a(Rebif), Glatiramer acetate(Copaxon)も first line DMT として使用されている。それらで効果が低かったり利用不可の患者に 2nd line DMT として Natalizumab (anti- α integrin) (Tysabri), Mitoxantrone (Novantrone) が多数に利用されている。いずれにも異なったエビデンス、長所、短所、responder, non-responder があり、個別症例の病型、病期、治療反応性、副作用反応の特徴に応じた選択が可能となっている。

(2) 国内外でのMS治療の格差の拡大

国内では2つの治療が進行中。Fingolimod (FK506)の global 2 相試験との bridging study、166名での偽薬対照3群比較、6ヶ月間、MRI 造影病巣の群間比較、10年2月終了予定。09年に global プラセボ対照試験2年間の結果で年間再発率が0.5mg群で54%低下し障害進行抑制効果も確認された。ベニロン(ガンマグロブリン) 偽薬対照3群比較試験、再発数の多い患者120名が対象、1年間の再発率比較、10年末終了予定。

国外では IFN の効果を超える有望な多数の薬剤の治療が、主に再発寛解型MSを対象に進行中である。

(a) 経口薬 Cladribine はMSでの3相試験が終了しFDA、EMAに申請中。再発率は約1/3に減少し障害進行も抑制。副作用はごく軽微で非常に有望。Dimethyl Fumarate (BG12) 3相試験が10年に終了予定。安全性高い。Laquinimod 3相試験進行中。NKT 活性亢進。Ibudilast 2相試験終了し軽度有効。2相試験進行中の薬剤は Teriflunomide, CDP323 (低分子 α 4-integrin inhibitor)。2相試験開始準備中 ONO-4641(S1P analogue) などがある。

(b) モノクローナル抗体 Alentuzumab (Anti-CD52) (3相進行中) 再発が IFN β 1a

の1/3で障害を長期に改善し強い有効性。OclerizumabとRituximab (Anit-CD20) (3相10年開始) IFNの2倍の効果。Daclizumab (Anti-CD25) (3相10年開始)。Anti-LINGO-1 monoclonal antibody (2相10年開始予定)、髄鞘再生薬。

(c) その他の新薬

PEG-IFN β 1a (3相試験09年開始)、DNA vaccine (2相終了)、Atacicept(2相進行中)B細胞と形質細胞を障害する(recombinant fusion protein。2相準備中の新薬にはATX-MS1467 (therapeutic MBP peptide vaccine)、NogoR-Fc fusion protein (神経軸索再生を促進)。1相進行中にCTLA4Ig、Gene Transfer (IFN β cDNA)などがある。

(3) 国内MS治験の困難性

MSの治験では、病型、直近の再発からの時間、治療歴、障害度、年齢、併発症その他多くの条件を満たす一部の患者が対象となる。また国内でのMS治験実施可能施設は約40で参加不可能な地域も多い。MSの患者数が少ないため医師の関心が低く、担当しうる医師は限られている。このため実際のMS治験で1施設あたりの実施例数は非常に低く、3例以下が57%と87%で、殆どが5例以下であり、この他に実施0の施設も多い。

施設あたりや担当医師あたりの実施症例数が少ないことは、施設間での各種基準の均一性の保持とデータの質の確保の困難性、および実施コストが高いことの原因となっている。今後、利用可能な治療の有る中で、平行して実施する治験が増えるに従い、治験実施例数を確保することは一層困難となることが確実である。

(4) 格差拡大打開策の提唱

MS治験の国内外の格差を解消するためには、治験の在り方の改革により、多数の治験の平行的実施を可能とし、迅速な審査を保証することが必要であることは明らかである。

(a) 海外で確立された治療薬および海外で3相治験進行中の治療薬については有効性安全性が先んじて検証されるであろうことを前提として、東アジア人でのpharmacokineticsの検証と、脳MRI造影病巣数をsurrogate markerとして生物学的効果反応同等性を確認する「欧米人での大規模長期臨床試験とのbridging study」によって有効性の証明とするルールを一般化するべきである。

脳MRI造影病巣数は多数の過去の治験データのメタアナリシスにおいて、年間再発率とリニアな相関関係にあることが示されており、疾患活動性の代理指標として最も優れていると言える。

MRIデータはデータ所得に際し恣意的介入、操作が不可能でデータの完全な保存が可能であり、評価に当たってのblind化が可能でもあり、必要に応じて反復して再検証することも可能で、完全に客観的なデータである。従って、適切に実施し、データを回

収することによって、比較対象試験においても、またオープン試験での投薬前後の比較によってでも、疾患活動性にたいする効果の客観的な判定が可能である。

(b) 今後海外で開始される多数の global study に日本も参加し迅速に対応できる体制を作り、当局の対応が従来とは変化したことを内外に明確にすることが必要である。

しかしながらMS 治験においては、global study での一般に2年間あるいはそれ以上にわたる長期の偽薬対照盲検比較試験で臨床的な有効性安全性を検証する第3相試験において、日本人を参加させることは非常に困難であると予測される。たとえ数十人の参加を得たとしても、日本人のデータ単独で独自に臨床の有効性を証明することは一般に困難であると予測される。こうした場合に適切な surrogate marker による同等の効果傾向の証明で使用承認を与える基準を明確にすることが必要である。

(c) 北東アジア諸国での共同試験が可能となる基盤整理を厚生労働省主導で準備して頂きたい。MSのような稀少疾患で有用性が高く、期待したい。アジア多発性硬化症学会 (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) に共同治験委員会ができており、北東アジアのMS 専門医師のネットワークができつつあり、各国の当局と協力が可能である。

日本人、韓国人、中国人、台湾人などの東アジア人として、一括して人種的な特異性を検証することで十分である。日本人のみを他の東アジア人から切り離して検証することを要求することはヨーロッパの各国人毎の人種差が問題とされていない中で、過剰な厳密性の人種的特異性検証の要求であると考えられる。東アジア各国でのデータの共有を可能とする体制を作る働きかけをして頂きたい。

(d) 比較的少数例での試験で安全性を検証し承認を与える場合に、使用承認後に長期副作用情報を収集することが非常に重要であり、市販後調査では安全性データの集積を主たる目的とすることを明確にするべきである。

MSにおける市販後治験での有効性情報収集はMRI 評価、杖・車いす使用開始など明確な客観指標に限るべきで、収集しても有用でない有効性関連の情報収集で企業と医師に負担を強いるべきでない。

(d) 早期承認には日本人での有効性証明のレベル低下、一定の安全性リスクを伴うことを患者団体に説明し同意を求めるべきである。専門医師もそうした説明に参画するべきである。また可能な最大限の防止の体制を作ることが必要である。

視神経炎既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—

池田陽子^{1, 2}、永田真帆¹、高橋純子¹、斎田孝彦³

¹ 京都民医連中央病院眼科

² 京都府立医科大学眼科

³ 京都民医連中央病院神経内科

【目的】視神経脊髄炎（NMO）、多発性硬化症（MS）症例において、視神経炎罹患回数別の視神経乳頭周囲網膜神経線維層厚（RNFLT）を検討した報告は存在しない。本研究では発症回数との相関を検討し、NMOとMSで比較した。

【対象・方法】MSの診断基準を満たしかつ脊髄MRIにて脊髄中心部に3椎体以上の確実に連続する長い病変を認める、または抗アクアポリン4抗体陽性であるNMO症例24例（男性2例、女性22例、51.7±15.2歳）、それらが共に陰性のMS症例33例（男性13例、女性20例、38.9±10.2歳）、正常コントロール35例（男性11例、女性24例、37.6±10.0歳）を対象とした。光干渉断層計（OCT）（トプコン3D-OCT-1000）を用いて視神経周囲4方向の網膜神経層厚を測定し、各眼の平均値と各眼の視神経炎の臨床的罹患回数についてグラフ化し、直線回帰係数の差を統計検定した。

【結果】RNFLTは、NMOとMS共に視神経炎罹患回数が多い眼ほど薄い傾向にあり、直線的な相関を示した。直線回帰係数はNMO（-9.56）の方がMS（-2.61）に比し有意に大きなマイナス値を示した（ $p<0.003$ ）。臨床的な視神経炎既往が無い眼に於いても、正常眼と比べNMO眼（ $p<0.00001$ ）、MS眼（ $p<0.002$ ）で共に有意な薄化を認めた。

【結論】視神経炎の臨床的発症1回毎のRNFLTの減少率はMSよりもNMOの方が高いことがOCTにより明瞭に示された。NMOではMSに比し高度の軸索傷害機序が存在することを裏付ける結果であった。また、NMOやMSでは明らかな臨床的視神経炎エピソードのない眼でもRNFLTが有意に薄く、サブクリニカルな軸索障害機序が存在していることが強く示唆された。軸索層の厚みを反映するRNFLTを測定するOCTは、特にNMOにおける視神経軸索障害の定量評価において重要な役割を果たすことが示された。

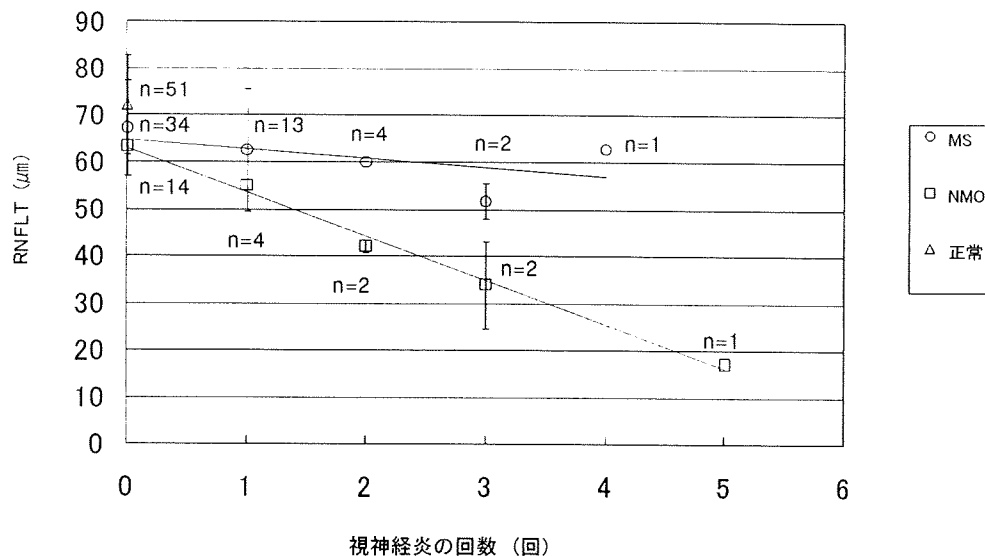


図1. 臨床的視神経炎の回数とRNFLT

NMO、MSにおける臨床的に明らかな視神経炎の回数に対応するRNFLTを示す。RNFLTはNMO、MSともに回数を重ねる毎に薄化する傾向にあり、MSよりもNMOで菲薄化の度合いが強い($p < 0.003$)。視神経炎を起こしていない眼と比較しても正常眼に比べてNMO ($p > 0.00001$)、MS($p < 0.002$)で有意に薄い。

【参考文献】

1. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:2085-2092.
2. Gundogan FC, Demirkaya S, Sobaci G. Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis?--A structural and functional evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5773-5781.
3. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4412-4417.
4. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;65:920-923.
5. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:1077-1082.
6. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 2009;73:302-308.

研究分担者 菊地誠治¹⁾

共同研究者 大槻美佳²⁾、菊地ひろみ³⁾、中川賀嗣⁴⁾、新野正明⁵⁾、
三船恒裕⁶⁾、佐々木秀直⁵⁾

研究要旨

欧米で繁用されている Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (多発性硬化症のための簡易反復測定可能な神経心理学的検査バッテリー) の日本語版について、信頼度係数が高いことに加え、年齢との負の相関があり、教育歴、性別による差がないこと、機能障害が軽度の場合には EDSS (0-2) と相関を認めないことを明らかにした。また、因子分析の結果、尺度は一因子構造を持つものと推測された。さらに、臨床上、明らかなエピソードがない場合でも、2年間で低下している機能があり、進行しうる機能低下が存在する可能性も示唆された。以上より、BRB-N 日本語版は MS 患者の高次脳機能の評価バッテリーとして、また、MS 患者の高次脳機能の経過観察の指標として有用であることが示された。

研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者の認知機能評価のため、昨年われわれは、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N)³⁾ (簡易反復測定可能な神経心理学的検査バッテリー) を作成し、健常人および MS 患者に施行した。その結果、9つの下位項目全体の信頼度係数は $\alpha=0.92324$ と高く、本検査は高い信頼性を持った尺度であることが証明された。本検査を差異や教育歴による差異の他、性差による差

年齢による異がないかなどの分析、および因子分析を試み、本バッテリーの位置づけにくつかの知見を加えた。

研究方法

1. 対象

神経疾患の既往のない健常被験者 24 名 (21-59 歳、平均 35.5 歳)、および北海道大学病院通院中の MS 患者で本研究に書面で承諾した 22 名 (23-59 歳、平均 39.2 歳)。両群とも、平均教育歴 14 年。

2. 方法

BRB-N を日本語に翻訳したものを上記被験者に試行し、9つの下位項目 (①選択記憶 (長期記憶)、②選択的記憶 (持続長期記憶)、③視空間記憶、④符号課題、⑤PASAT 3 秒、⑥PASAT 2 秒、⑦選択記憶の遅延再生、⑧視空間記憶の遅延再生、⑨単語再生) および、9つ

-
- 1) 独立法人国立病院機構札幌南病院
 - 2) 北海道医療大学心理科学部
 - 3) 公立大学法人札幌市立大学看護学部
 - 4) 北海道医療大学看護福祉学部
 - 5) 北海道大学神経内科
 - 6) 北海道大学大学院文学研究科社会心理学分野、
日本学術振興会特別研究員

の下位項目を、高次脳機能別に分類した尺度（記憶：①、②、③、長期記憶：⑦、⑧、集中力と注意：④、⑤、⑥、単語再生：⑨）とあわせ、その結果を解析した。また、患者群のうち、明らかな増悪のエピソードがなかった患者で、約2年後に同検査を再検査しえた3例の2回の検査を比較した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学医学部倫理委員会の審査を受け、承認されている。被験者には書面でインフォームドコンセントを得ている。

研究結果

1. 年齢との関係：下位項目①、⑦、⑧以外の項目で、年齢との有意な負の相関が認められた。この傾向は、4つの機能別尺度でも同様であり、患者群と健常人群で相違はなかった。
2. 教育歴との関係：患者群、健常人群いずれでも相関は認められなかった。
3. 性差との関係：性別を独立変数とした t 検定の結果、性差は認められなかった。これは、健常人群と患者群をわけて分析しても同様であった。
4. 因子分析：主因子法による因子分析の結果、固有値は 5.38, 0.70, 0.45, 0.11 と減少した。このことから、因子数は1と判断され、尺度の一次元性が確認された。
5. EDSS と⑤PASAT3 秒の関係：EDSS が 0~2 と低い場合には、相関は明らかではなかった。
6. 著変なかった患者群のうち、再検査しえ

た3例（患者 3, 8, 20）はいずれも2年間で著変なかったが、長期記憶、視覚性記憶の遅延再生に共通して軽度の低下がみられた。

考察

BRB-N 日本語版は、信頼度の高い検査であることが既に証明されているが、さらに、年齢との負の相関があり、教育歴、性別による差異がなく、EDSS が軽度の場合には、相関は認めなかった。また、因子分析の結果、尺度は一因子構造を持つものと推測された。また、臨床上、明らかなエピソードがない場合でも、低下しうる機能がある可能性も示唆された。

結論

BRB-N 日本語版はMS患者の高次脳機能の評価およびその経過を評価するバッテリーとして有用であると考えられた。

文献

- 1) Rao SM, Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin Milwaukee, WI, 1990

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

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

分担研究者 大原義朗¹⁾

共同研究者 姫田敏樹¹⁾、大桑孝子¹⁾、村木 靖¹⁾

研究要旨

多発性硬化症のモデルとして用いられるタイラーウイルス DA 株によるウイルス性脱髄の機序は未だ不明であるが、ウイルスがマクロファージ (MΦ) に持続感染し、免疫反応を惹起することがその要因のひとつとされている。本研究では、DA 持続感染 MΦ 細胞 J774 (PDAJ) を作製し、持続感染により変動するサイトカイン産生を解析して、脱髄発症への関与を考察した。J774 に DA を感染させて分離培養した PDAJ における抗体アレイ解析から、IL-10、G-CSF、BLC の増加と IFN- γ の減少が認められた。IFN- γ の減少および IL-10 の増加からは、それぞれアポトーシス抑制および CTL の抑制が考えられ、持続感染への関与が示唆された。また、G-CSF および BLC の増加からは、脱髄悪化への関与が示唆された。

研究目的

ヒトの代表的な脱髄疾患である多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) は、自己免疫疾患として知られ多くの研究が続けられており、その中で、免疫異常を引き起こすトリガーのひとつとして、ウイルス感染が考えられている。タイラーウイルス (Theiler's Virus, TV) は、マウスに急性致死性の灰白脳脊髄炎を起こす急性亜群 (GDVII 株) と、脊髄に持続感染し脱髄を引き起こす慢性亜群 (DA 株) とに分類され、この慢性亜群による脱髄は MS の代表的な動物モデルとして用いられている。ウイルス感染により引き起こされる脱髄の詳細な発症機序は未だ不明であるが、ウイルスがマクロファージに持続感染することにより、一連の免疫機構が作動し脱髄が引き起こされると考えられている。ウイルスの持続感染機序を明らかにするべく、これまでも種々のウイルス蛋白の機能解析が数多く行われてきたが、従来の研究では、ウイルス粒子の構成蛋白だけが注目されており、ウイルスの持

続感染機序の解明には至っていない。そこで我々は、DA 株が持つ 2 種のウイルス粒子非構成蛋白 L および L* に注目し、L 蛋白と L* 蛋白の共存がウイルス増殖および持続感染に重要な要因であることを明らかにしてきた。しかし、ウイルスの持続感染が、Th1/Th2 誘導に関わるサイトカイン/ケモカインの発現等に及ぼす影響は未だ明らかにされておらず、免疫異常そして脱髄のトリガーとなりうるシグナル分子は依然不明のままである。そこで本研究では、TV-DA 持続感染マクロファージ細胞を作製して、サイトカイン産生パターンを網羅的に解析することから、ウイルス持続感染により変動するサイトカインシグナルを同定し、脱髄発症への関与を考察した。

研究方法

マウスのマクロファージ細胞株 J774.1 に TV-DA を m.o.i. 10 で感染させて培養し、生存し続ける細胞を継代培養することにより、TV-DA 持続感染細胞 (PDAJ) として分離培

1) 金沢医科大学医学部生体感染防御学部門