

201024016A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠 進  
平成 23 年 (2011) 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

### MS/NMO 治療・予後

- 視神経脊髄炎におけるプレドニゾンおよび免疫抑制剤による再発予防効果の検証  
藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治験学) 9
- MS/NMO に対する血液浄化療法  
野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター・神経内科) 11
- NMO の予後に影響を与える因子の検討  
小川雅文 (国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科) 16

### MS/NMO 病理

- 同心円硬化症・多発性硬化症における抗体非依存性コネキシンアストロサイトパチー  
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 18
- NMO アストロサイトパチー病変の病理学的特徴  
藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治験学) 20
- 髄膜形態からみた *neuromyelitis optica* の病態形成メカニズム解析  
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 22
- 発作性呼吸障害、難治性吃逆・嘔吐を呈じた視神経脊髄炎 (NMO) 剖検例  
郡山達男 (広島市民病院・神経内科) 24

### MS/NMO 画像・高次脳機能

- 日本人 CIS 患者の脳 MRI 所見  
田中正美 (宇多野病院・MS センター) 29
- Tumefactive demyelinating lesion (TDL) を呈した症例の画像および末梢血リンパ球表面マーカーの検討  
清水優子 (東京女子医科大学・神経内科) 31
- 高次脳機能評価とスペクトラルドメイン光干渉断層計を使った NMO 病態の解析  
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 33
- 多発性硬化症における Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) を用いた高次脳機能評価と疲労及びアパシー (やる気) の影響に関する研究  
菊地誠志 (北海道医療センター・神経内科) 35

## MS/NMO 病態

- 多発性硬化症および視神経脊髄炎再発時の免疫動態の相違  
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 37
- 視神経脊髄炎のサイトカイン・ケモカインプロファイル  
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 39
- 多発性硬化症(MS)の診断・病態・治療マーカーとしての Sema4A  
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 41
- 多発性硬化症髄液リンパ球の特性  
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部) 43
- 視神経脊髄炎(NMO)における plasmablasts の役割  
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部) 46

## アクアポリン

- 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) 50
- Aquaporin4 isoform 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) 52
- 抗アクアポリン4抗体の定量的測定方法の開発および有用性の検討  
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 54
- シェーグレン症候群を伴う NMO における抗アクアポリン5抗体の検討  
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 57

## 動物モデルの解析

- 実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態におけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの役割  
楠 進 (近畿大学・神経内科) 59
- 腸管免疫を利用した EAE 治療の試み  
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 61
- タイラー脳脊髄炎ウイルス誘導による免疫性脱髄性疾患における PD-1/PD-Lpathway の役割に関する検討  
高 昌星 (信州大学・保健学科) 63
- 抗 Delta 1 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) 67

## 疫学・診断基準

- 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3報):我が国の小児多発性硬化症の特徴  
原 寿郎 (九州大学・小児科) 71

●MS/NMO 日本人患者の比較 1. 死因 2. CCSVI (予報) 田中正美 (宇多野病院・MS センター)	74
●Autoimmune astrocytopathy syndrome (AAS)/ Devic's syndrome(DS)診断基準の提唱 と日本人多発性硬化症(MS) 504 人での適用 齋田孝彦 (京都民医連中央病院・神経内科)	76
<b>神経免疫疾患の解析</b>	
●MS と CIDP の自己抗体プロファイル解析 三木哲郎 (愛媛大学・加齢制御ゲノム部門)	81
●Intravascular large B-cell lymphoma (IVL)の髄液サイトカイン・ケモカインプロファイル解析 渡邊 修 (鹿児島大学・神経内科老年病学)	83
●若年性女性の卵巣における NMDAR 関連抗原の発現に関する免疫組織化学的検討 池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)	85
●小脳失調型橋本脳症の臨床免疫学的検討と自己抗体によるプロテオーム変化の解析 米田 誠 (福井大学・第二内科)	89
●抗神経抗体のシナプス伝達に対する作用 水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学)	91
<b>医療経済 神経免疫・基礎研究</b>	
●免疫性神経疾患における医療費の問題をめぐって 荻野美恵子 (北里大学・神経内科)	95
●IL-9 はアストロサイトの CCL-20 産生を介して Th17 の中枢神経への移行を誘導する 錫村明生 (名古屋大学環境医学研究所・神経免疫)	99
●フラクタルカインによる神経保護作用 錫村明生 (名古屋大学環境医学研究所・神経免疫)	102
●ヒトカルジオウイルスと免疫性神経疾患の関連 <第一報> 大原義朗 (金沢医科大学・微生物学)	105
<b>HTLV-1 関連脊髄症</b>	
●HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞の HTLV-I 感染伝播効率における細胞内骨格再構成シグナルの検討 中村龍文 (長崎大学・感染免疫学)	107
●HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) の発症機序における単球系貪食細胞の関与について 渡邊 修 (鹿児島大学・神経内科老年病学)	110
●HAM における HTLV-1 Tax によるヘルパーCD4 <sup>+</sup> T細胞の可塑的变化とその慢性炎症病変形成への関与 山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)	112

●HAMのHTLV-I特異的CTLにおけるT細胞疲労関連分子Tim-3の発現低下 出雲周二(鹿児島大学・難治ウイルス研)	116
●HTLV-1関連脊髄症におけるOX40陽性細胞の病因的意義とその制御 大原義朗(金沢医科大学・微生物学)	121
●HAMの臨床病型および病型判定に資するバイオマーカーの検討 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)	123
<b>重症筋無力症・臨床</b>	
●新規病因自己抗体、Lrp4抗体陽性重症筋無力症の発見 本村政勝(長崎大学・第一内科)	128
●重症筋無力症におけるAChR・MIR抗体の臨床的意義：治療前後のMIR抗体価の変動について 本村政勝(長崎大学・第一内科)	130
●重症筋無力症(MG)における甲状腺エコー検査の有用性について 菊地誠志(北海道医療センター・神経内科)	132
●抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症患者に生まれた新生児臍帯血アセチルコリン受容体抗体 藤井義敬(名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学)	134
●小児重症筋無力症の長期予後に関する研究 野村芳子(瀬川小児神経学クリニック)	136
●重症筋無力症における胸腺摘除術周術期および術後治療の実態調査 松尾秀徳(長崎川棚医療センター・神経内科臨床研究部)	139
<b>重症筋無力症・基礎</b>	
●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)	141
●胸腺腫および胸腺癌におけるK-ras変異 藤井義敬(名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学)	143
●重症筋無力症患者胸腺におけるハッサル小体の役割 梶 龍兒(徳島大学・神経内科)	146
●重症筋無力症における小胞体ストレス蛋白Grp94に対する自己免疫 鈴木則宏(慶應義塾大学・神経内科)	148
●重症筋無力症骨格筋における小胞体ストレスとミトコンドリア 吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)	150
<b>ギラン・バレー症候群／フィッシャー症候群</b>	
●抗GQ1b抗体の反応特異性と臨床徴候の関連についての検討 楠 進(近畿大学・神経内科)	152

●抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性 GBS (Guillain-Barré syndrome)における神経中間部伝導ブロックと臨床像の相関	
楠 進 (近畿大学・神経内科)	155
●特発性腕神経叢炎における臨床像と治療の検討-血清抗ガングリオシド抗体価の検討を含めて-	
池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)	157
●ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクター・シアル化の意義	
神田 隆 (山口大学・神経内科)	161
●GBS の予後の変遷 最近の予後はどうなっているのか	
荻野美恵子 (北里大学・神経内科)	164
免疫性ニューロパチー	
●多巣性運動ニューロパチー (MMN) の全国疫学調査	
梶 龍兒 (徳島大学・神経内科)	167
●CIDP 患者における末梢神経の拡散テンソル画像を用いた検討	
郡山達男 (広島市民病院・神経内科)	171
●CIDP の遺伝子発現解析からみた治療反応性	
祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	174
●POEMS 症候群の網羅的サイトカイン・ケモカインプロファイル解析	
桑原 聡 (千葉大学・神経内科)	176
筋疾患	
●抗 signal recognition particle (SRP) 抗体陽性症例での、抗体価と臨床的、病理学特徴に関する検討	
清水 潤 (東京大学・神経内科)	178
●封入体筋炎における被検筋による針筋電図所見の違い：深指屈筋 の有用性	
園生雅弘 (帝京大学・神経内科)	181
●封入体筋炎における筋再生に関する転写因子の解析	
清水 潤 (東京大学・神経内科)	184
●悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患におけるケモカインの発現	
祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	186

### 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】

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)、多単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 (POEMS 症候群)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の対象 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、以下の成果を得た。

(1) 視神経脊髄炎 (NMO) の病態は広範なアストロサイト障害を特徴とし AQP4 抗体/補体を介在する細胞障害と二次性脱髄が関連する。また髄膜側から供給される細胞性免疫機構の関与もある。血液脳関門の破綻には AQP4 抗体以外の自己抗体により誘導される VEGF が関与する。(2) ELISA 法での AQP4 抗体定量的測定は抗体価と臨床特徴に関連が認められた。スペクトラルドメイン光干渉断層計検査は MS/NMO の神経変性バイオマーカーとして有用である。(3) NMO 再発予防薬としてミコフェノール酸が期待され、急性期には免疫吸着療法にステロイドパルス併用が治療効果を高める。また IL-6 が NMO 病態に重要であり IL-6 レセプター阻害療法が期待される。(4) AQP5 抗体はシェーグレン症候群非合併 NMO でも陽性例が存在し、何らかの付加条件で合併する可能性がある。(5) Baló 病は NMO とは異なる AQP4 抗体非依存性アストロサイトパチーである。(6) 小児急性散在性脳脊髄炎・MS 全国疫学調査を継続している。また多施設共同で MS 高次脳機能の基礎データを集積中である。(7) CCR2 陽性 CCR5 陽性 T 細胞は再発期 MS 髄液中で増加し、再発病態形成に重要である。また血清 Sema4A 高値 MS は重症で IFN- $\beta$  治療抵抗性である。(8) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の病態にプロテオグリカンが影響する。EAE への乳酸菌投与は腸管膜リンパ節での IL-10 産生細胞を増加させて症状を軽減する。IL-9 中和抗体が EAE を抑制することから IL-9 抑制は MS 治療候補である。タイラー脳脊髄炎ウイルス誘導脱髄モデルでは PD-1/PDL1 が増加し PD-1 抗体投与で臨床症状が増悪する。(9) 髄液 BCA-1 は Intravascular large B-cell lymphoma スクリーニングに有用である。(10) 正常卵細胞胞体内に卵巣奇形腫と同様の NR2B 抗原発現があり、卵巣奇形腫を伴わない NMDAR 脳炎の発症に関与する。(11) 小脳失調を主とする橋本脳症が存在し、抗神経抗体が小脳プルキンエ細胞興奮性シナプスの促進機能を阻害している症例もある。(12) フラクタルカインは残存神経細胞保護と変性神経細胞除去を効率的に行う。(13) HTLV-I 感染伝播効率に actin polymerization が関与し、CTL と HTLV-I 感染 CD4 陽性細胞や MP 細胞との interaction が HAM 発症に影響する。また HTLV-1 感染 CD4+CD25+CCR4+細胞での Tax 発現は HAM 病態を炎症促進的に変化させる。(14) HAM およびキャリアで Tim-3 発現が低下している。OX40 陽性細胞は HAM 病態に関与する。また髄液中 CXCL10 およびネオプテリンは HAM 疾患活動性や治療効果判定の指標となる。

(15) 新規自己抗体 Lrp4 抗体陽性 MG を報告した。AChR MIR 抗体価は MG 治療反応性と相関する。また MG 患者血清に小胞体ストレス蛋白 GRP94 に対する自己抗体が存在する。(16) MG 患者の甲状腺エコー検査は有所見率が高い。(17) AChR 抗体陽性 MG 患者から生まれた新生児の臍帯血 AChR 抗体値は高値を示したが transient neonatal MG は認めなかった。小児 MG は臨床型 O 型、LG 型、G 型と重症化を認め、通院期間は LG 型と G 型で同様であった。(18) MG における胸腺摘除術前ステロイド用量は発症年齢と胸腺腫合併/非合併で差があった。(19) 過形成胸腺で laminin や metalloproteinase ファミリー遺伝子発現が増加している。また過形成胸腺の胚中心形成にハッサル小体が関与する。進行胸腺腫瘍では K-ras 遺伝子異常を認める。(20) GBS 発症には分子相同性を示す自己抗原の量より質の方が重要である。GBS ピーク時の重症例では IVIg 群が PE 群より予後が良い。(21) ビッカーstaff型脳幹脳炎での GQ1b 抗体は GQ1b そのものに対する特異性が高い。(22) 片側上肢に限局した神経原性筋萎縮症に IVIg 有効の患者群が存在する。(23) MMN 全国疫学調査より発生率は約 100 万人に対し 0.5-0.7 人であると推定された。(24) 拡散テンソル画像は CIDP の非侵襲的評価法として有用である。CIDP の遺伝子発現解析では免疫応答を背景とした脱髄が responder の主病態である。(25) IL-12 は POEMS 症候群における脱髄性ニューロパチーの Key molecule である。(26) SRP 抗体価は治療反応マーカーとして期待される。(27) 封入体筋炎において深指屈筋を被検筋に選べば容易に筋原性と診断できる。また封入体筋炎において myogenin 発現低下は筋再生障害を生じうる。(28) 悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患の一部では MIP-3 $\alpha$  が病態機序に関与している。

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）、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（国立病院機構北海道医療センター神経内科）、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）、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）、中辻裕司（大阪大学大学院医学系研究科神経内科）、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）、藤原一男（東北大学大学院医学系研究科神経・多発性硬化症治療学寄付講座）、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）、渡邊 修（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）

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（国立病院機構西多野病院）、斎田孝彦（国立病院機構宇多野病院）、田平 武（順天堂大学大学院認知症診断予防治療学）、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）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター分子医科学研究部門）、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、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）、HTLV-I 関連脊髄症（HAM）、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、特発性筋炎など）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

##### 多発性硬化症 診断・治療・予後

斎田（宇多野病院）は、視神経脊髄炎（NMO）は脊髄長大病変とAQP4抗体陽性が中核的臨床所見であり、これらのみでMSとの鑑別診断が可能であると述べた。名称はNMOではなく、autoimmune astrocytopathy syndromeとし、MS syndromeの一亜型として再整理することを提唱した。藤原（東北大）は、NMOに対する免疫抑制薬の治療効果について検討した。アザチオプリンはステロイド併用にてAQP4抗体価減少がみられたが、単独では有意な効果は得られなかった。またミコ

フェノール酸はNMO再発予防薬として期待できることが示された。野村（埼玉医大）は、NMOへの免疫吸着療法に加えてステロイドパルス併用が治療効果を高めると報告した。小川（国立精神・神経センター病院）は、発症年齢はNMOの予後には影響せず、AQP4抗体陽性例では視覚障害が重症化する傾向があることを報告した。

#### 多発性硬化症 病理

吉良（九州大）は、Baló病はNMOとは異なるAQP4抗体非依存性アストロサイトパチーが早期から生じており、コネキシンを介した広範なアストロサイト機能障害が病態に関与している可能性を示唆した。藤原（東北大）は、NMOは広範なアストロサイト障害を特徴とし、AQP4抗体・補体を介在する細胞障害と二次性脱髄が関連することを病理学的に示した。西澤（新潟大）は、髄膜形態の評価でNMOは血管器質化、免疫グロブリン・補体沈着、AQP4発現消失などの液性免疫機構の他に髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性を示した。郡山（広島市民病院）は、剖検例の解析にてNMOで延髄中心管周囲に病変を認める場合には急性期だけでなく寛解期においても発作性呼吸障害に注意する必要があることを喚起した。

#### 多発性硬化症 画像・高次脳機能

田中（宇多野病院）は、脳MRI所見を検証し、Clinical Isolated Syndrome患者の9/24例でPaty基準を満足し、Barkhof基準では全く該当しないのが11例、1項目が10例、NMO spectrumでは1/3例でPaty基準を満たし、Barkhof基準では1例のみ1項目を満足したことを報告した。清水（東京女子医大）は、Tumefactive demyelinating lesion (TDL)を呈した症例では、MSと比較して髄液細胞数増多、MBPの著明な高値、末梢血活性化T細胞増加など強い炎症反応と髄鞘の障害を示す所見がみられ、またTDLの病態機序としてTh2シフトが示唆されたと報告した。西澤（新潟大）は、スペクトラルドメイン光干渉断層計検査は非侵襲的で再現性も高いことからMSやNMOの神経変性バイオマーカーとして有用であると報告した。菊地（北海道医療センター）は、多

施設共同で日本人MSにおける高次脳機能の基礎データ収集を計画している。

#### 多発性硬化症 病態

松井（金沢医大）は、NMO末梢血ではMSに比してCD11a陰性の抑制性CD8が有意に減少している例を紹介し、MSとNMOでは中枢神経組織の炎症を促進する要因が異なる可能性があるとした。桑原（千葉大）は、サイトカイン・ケモカインプロファイルの結果から、NMOとMSは免疫学的に異なる疾患であるとし、NMOではIL-6が臨床パラメーターと関連していたことから、病態に重要な役割を果たしている可能性があることを示した。中辻（大阪大）は、Sema4A高値MSではメタロプロテイナーゼ発現が増加しMSの病態に寄与していることが示唆され、また血清Sema4A高値例はより重症化し、IFN-β治療に対して抵抗性であることを報告した。山村（国立精神・神経センター）は、CCR2陽性CCR5陽性T細胞が再発期MS髄液で特徴的に増加することを示し、このT細胞サブセットがMS再発病態形成に重要な役割を果たしているとした。また山村は、AQP4抗体産生細胞であるplasmablastsを解析し、NMOに対する同細胞を標的としたIL-6レセプター阻害療法の可能性を示した。

#### アクアポリン

神田（山口大）は、NMO患者血清中に含まれるAQP4抗体以外の、血液脳関門構成細胞に反応する自己抗体が内皮細胞から放出されるVEGFを増加させ血液脳関門を破綻させていることを示した。武藤（藤田保健衛生大）は、AQP4 isoformの細胞内局在を解析し、AQP4M1はlipid raftsに存在し、AQP4M23はlipid raftsに存在しない可能性を示唆した。吉良（九州大）は、AQP4抗体の定量的測定方法について検討し、FCM法とELISA法は同抗体の同定に有用であり、その抗体価およびIgGサブクラスと臨床上的特徴とに関連が認められたと報告した。松井（金沢医大）は、AQP5抗体はシェーグレン症候群（SjS）のみならず、SjS合併のないNMOでも陽性例が存在することを示した。これらの症例では何らかの条件が加わることで、AQP5抗体が関与するSjSを合併する可能性があると考えた。

### 動物モデルの解析

楠(近畿大)は、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の病態においてコンドロイチン硫酸プロテオグリカンが中枢神経内で神経組織の感受性や修復メカニズムに何らかの役割を果たしていることを示した。中辻(大阪大)は、乳酸菌の経口投与により腸管膜リンパ節でのIL-10産生細胞を増加させ、炎症性サイトカインの産生を抑制することによりEAE症状を軽減できることを示した。高(信州大)は、タイラー脳脊髄炎ウイルス(TMEV)誘導による免疫性脱髄性疾患においてPD-1/PDL1が増加することを明らかにし、PD-1抗体の投与で臨床症状が増悪することを報告した。さらに高は、TMEV誘導性免疫性脱髄疾患ではDelta1が病態悪化に関与し、Delta1 mAb投与にて治療できる可能性を示した。

### 疫学・医療経済

原(九州大)は、小児急性散在性脳脊髄炎・MSの全国疫学調査の第3報を報告した。成人MSとの相違、海外の小児MSとの相違が示され、今後は小児MSの画像的特徴を明らかにしていく必要があると述べた。田中(宇多野病院)は、MS/NMO患者の死因について調査し、死亡者は全例がNMOであり、再発は直接死因になっていないこと、日和見感染症は認められなかったことなどを報告した。荻野(北里大)は、免疫性神経疾患における医療費について分析を行い、新規治療法の登場で免疫関連疾患は特定疾患の中でも医療費が高額になっていることから、医療費構造を詳細に分析し、どのような補助が適切であるかを検討すべきであると述べた。

### 神経疫学疾患の解析

三木(愛媛大)は、MSの自己抗体プロファイル解析を行い、MSと健常者では陽性抗体のパターンが異なることを示した。今後、CIDPについても解析する予定である。渡邊(鹿児島大)は、Intravascular large B-cell lymphoma (IVL)におけるサイトカイン・ケモカインプロファイル解析を行った。現時点では有用な診断・治療バイオマーカーを見出せていないが、髄液BCA-1はIVLスクリーニングに有用である可能性が示さ

れた。池田(信州大)は、正常女性の卵巣を検索したところ、卵細胞胞体内に卵巣奇形腫と同様のNR2B抗原発現があることを確認した。何らかの理由で正常卵胞内のNMDAR抗原が提示され脳炎を発症する可能性があり、卵巣奇形腫を伴わない同疾患の発症機序解明に有用な成果である。米田(福井大)は、橋本脳症に小脳失調を主徴とする例が存在することを報告した。脊髄小脳変性症が疑われる症例でも、眼振を欠き、脳波徐波化や、小脳萎縮が乏しい場合は橋本脳症の可能性も念頭に置く必要があると述べた。水澤(東京医科歯科大)は、抗神経抗体のシナプス伝達に対する作用を検討したところ、一部の橋本脳症の患者では、髄液が小脳プルキンエ細胞興奮性シナプスの促通機能を阻害し、病態に関与している可能性があると報告した。

### 神経免疫・基礎研究

錫村(名古屋大)は、IL-9はアストロサイトのCCL-20産生を介してTH17の中枢神経への移行を誘導することを見出し、IL-9中和抗体がEAEの臨床症状を抑制することから、IL-9抑制がMS治療戦略として有効である可能性があると述べた。また錫村は、変性神経細胞より早期に産生されるフラクタルカインが、ミクログリア貪食シグナルを誘導すると共にHO-1発現を介した抗酸化作用により、残存神経細胞を保護しながら効率的に変性神経細胞除去を行っていることを示した。大原(金沢医大)は、ヒトカルジオウイルスと免疫性神経疾患の関連について、髄液および血液等を対象検体に加えて解析を進めている。

### HTLV-1 関連脊髄症

中村(長崎大)は、細胞内骨格再構成において重要なactin polymerizationがHTLV-I感染伝播の効率を高めている可能性を示した。渡邊(鹿児島大)は、CTLとHTLV-I感染CD4陽性細胞とのinteraction、CD14陽性細胞等のMP細胞とのinteractionなどがHAM/TSPの発症機序に影響していると報告した。山野(聖マリアンナ大)は、HAM患者HTLV-I感染CD4+CD25+CCR4+細胞において、Tax発現がT-bet転写活性化を介してIFN- $\gamma$ 発現を誘導し、炎症促進的に変化させることを示した。またHAM患者髄液の解析により、慢性炎

症病態においてIFN- $\gamma$ -CXCL10系が炎症サイクル形成に関与していることを報告した。出雲（鹿児島大）は、HAMおよびキャリアでT細胞疲労関連分子Tim-3発現が低下しており、他の慢性ウイルス感染症とは異なる動態であることを示した。大原（金沢医大）は、OX40がHTLV-1 Taxにより感染細胞に選択的に発現誘導され、病勢と発現量に関連がみられたことから、OX40陽性細胞はHAM病態に関与していると考察した。さらにOX40モノクローナル抗体によりHAM患者のHTLV-1感染細胞がin vitroで減少したことから、OX40が治療標的分子となりうる可能性がある。山野（聖マリアンナ大）は、HAMは経過と疾患活動性から4群に分けることができ、疾患活動性や治療効果判定の指標として髄液中CXCL10およびネオプテリンを同定した。また血清ではsIL-2RとCXCL10が疾患活動性と概ね一致していた。さらにプレドニゾン長期内服はHAMの長期予後を改善する可能性があることを述べた。

#### 重症筋無力症・臨床

本村（長崎大）は、新規病因自己抗体Lrp4抗体陽性MGを報告した。今後は症例数を増やしその臨床像を確立し、病態を解明する予定である。さらに本村は、MGにおけるAChR MIR抗体の臨床的意義について報告した。治療が奏功したMGではMIR抗体価は経過と共に低下傾向を示し、再発を繰り返す難治例では抗体価は変動しない傾向がみられた。また経過を通じて眼症状のみの症例では抗体価は一貫して基準値以下であった。菊地（北海道医療センター）は、MGに対する甲状腺エコー検査は有所見率が高く、悪性腫瘍合併も指摘しうるため、有用な検査であると述べた。藤井（名古屋市大）は、AChR抗体陽性MG患者に生まれた新生児の臍帯血について、母体6症例（計7回の妊娠・出産、8人の新生児）での検討を行った。新生児臍帯血AChR抗体値は高値を示したがtransient neonatal MG発症は認めなかった。野村（瀬川クリニック）は、小児MGの長期予後の検討を行った。臨床型別にはO型、LG型、G型と重症化を認め、通院期間にはLG型とG型ではほぼ同じであった。成人期まで継続した治療を要する例が多いが、適切な治療により安定する例が多かった。松尾（長崎川棚医療センター）

は、MGにおける胸腺摘除術周術期および術後治療の実態調査を行った。術前治療はステロイド用量に関して発症年齢および胸腺腫合併・非合併の違いにより群間に差がみられた。術後選択される治療法は多岐にわたり、施設により差があるため、標準的治療方針を定めるには各治療群の長期予後を比較する必要があると述べた。

#### 重症筋無力症・基礎

小野寺（西多賀病院）は、正常胸腺と過形成胸腺のmRNA発現プロファイルをマイクロアレイにて比較したところ、lamininサブユニット遺伝子やmetalloproteinaseファミリー遺伝子の発現が過形成胸腺において著明に増加していたことを報告した。藤井（名古屋市大）は、進行胸腺腫瘍においてK-ras遺伝子異常が見られることを報告した。梶（徳島大）は、MG患者の過形成胸腺における胚中心形成にハッサル小体が何らかの関わりを持つことを示した。鈴木（慶応大）は、MG患者血清に小胞体ストレス蛋白GRP94に対する自己抗体が存在し、他の自己免疫疾患と共通の免疫機序を持つ可能性を示唆した。吉川（金沢大）は、MG筋線維の一部では非特異的ではあるが形態異常を呈したミトコンドリアが存在すると考えられ、またGRP78/BiP蛋白の発現亢進とミトコンドリア形態異常との関連が推定されたと報告した。

#### ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群

楠（近畿大）は、ビッカーstaff型脳幹脳炎でのGQ1b抗体はGQ1bそのものに対する特異性が高く、中枢神経障害をきたす要因の一つと考えられることを示した。GBSの臨床症状の多様性は抗体の反応特異性の違いに関連する可能性が考えられる。さらに楠は、GM1/GalNAc-GD1a抗体陽性GBSにおける神経幹中間部伝導ブロックと臨床像の相関を調べたが、伝導ブロックの有無による臨床的差異は認めなかった。同抗体陽性GBSは軸索変性をきたす症例より回復が速い傾向があり、軸索膜上の機能的伝導障害による軸索機能不全が主要病態である可能性が考えられた。池田（信州大）は、片側上肢に局限した神経原性筋萎縮症の中にIVIgが有効である患者群が存在し、これらの中には既存疾患として診断に至

らない免疫介在性の神経叢障害が想定される症例も含まれると考察した。神田（山口大）は、GBS発症におけるカンピロバクター・シアル化の意義を検証し、分子相同性を示す自己抗原の量より質の方が重要であると述べた。荻野（北里大）は、GBSピーク時の重症度がFG4&5症例では、IVIg群の方がPE群より症状固定時FGは軽度であることを示した。理由として、治療介入が早いいためピーク時の重症度が抑えられていることが考えられた。

#### 免疫性ニューロパチー

梶（徳島大）は、MMNの全国疫学調査を行ったところ、ALSとの患者数比（ALS：MMN）は約22：1であったことから、ALS発生率から算出し、MMN発生率は約100万人に対し0.5-0.7人であると推定した。郡山（広島大）は、拡散テンソル画像はCIDPなどの末梢神経障害において末梢神経の非侵襲的評価法として有用であること述べた。祖父江（名古屋大）は、遺伝子発現解析によるCIDP治療反応性を検討したところ、免疫応答を背景とした脱髄がresponderの病態の中心であること、non-responderではシュワン細胞や炎症による器質的障害に依存しない病態が存在することが示唆された。桑原（千葉大）は、POEMS症候群の網羅的サイトカイン・ケモカインプロファイル解析にて、VEGF異常高値の他にIL-12が高値であることを明らかにし、治療反応性とも相関することを確認した。IL-12はPOEMS症候群における脱髄性ニューロパチーを説明するKey moleculeである可能性が高く、同疾患における分子標的療法の新規作用点となる可能性がある。

#### 筋疾患

清水（東京大）は、ELISA法によるSRP抗体検出を行い、治療による臨床的改善に伴い抗体価が減少することを確認した。SRP抗体価は治療反応評価マーカーとしての可能性がある一方、抗体価と重症度との相関は見られなかったことから、他の蛋白サブユニットに対する免疫学的多様性も検討する必要があると述べた。園生（帝京大）は、封入体筋炎において深指屈筋を被検筋に選べば容易に筋原性と診断できALSとの鑑別にも有用であることを報告した。清水（東京大）は、

封入体筋炎における筋再生に関する転写因子の解析を行い、myogeninは分化が進んだ筋衛星細胞が成熟筋線維へ融合するために必要な蛋白であり、発現低下は筋再生障害を生じうることを示した。また通常は成熟筋線維には発現しないmyogeninが封入体へ沈着していることから、筋再生障害に関与している可能性も示唆された。祖父江（名古屋大）は、悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患（PIM）におけるケモカインを解析した。IP-10やMCP-1は多発性筋炎と同様の発現がみられ、一部のPIMではMIP-3 $\alpha$ が強発現し、その受容体であるCCR6陽性単核細胞浸潤の程度と発現とが一致したことから、一部のPIMではMIP-3 $\alpha$ が病態機序に関与していると考えられた。

#### （倫理面への配慮）

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。

#### C. 結論

- (1) NMOはautoimmune astrocytopathy 症候群であり、脊髄長大病変とAQP4抗体陽性の中核的臨床所見でMSとの鑑別診断が可能である。
- (2) ミコフェノール酸はNMO再発予防薬として期待できる。
- (3) NMOへの免疫吸着療法に加えてステロイドパルス併用が治療効果を高める。
- (4) 発症年齢はNMOの予後に影響せずAQP4抗体陽性例では視覚障害が重症化する傾向がある。
- (5) Baló病はNMOとは異なるAQP4抗体非依存性アストロサイトパチーが病態に関与している。
- (6) NMOは広範なアストロサイト障害を特徴とし、AQP4抗体/補体を介在する細胞障害と二次性脱髄が関連する。

(7) NMOは液性免疫機構の他に髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たす。

(8) 延髄中心管周囲に病変を認めるNMOでは寛解期でも発作性呼吸障害に注意する必要がある。

(9) Tumefactive demyelinating lesionを呈した症例では、MSと比較して髄液細胞数増多、MBP高値、末梢血活性化T細胞増加など強い炎症反応と髄鞘の障害を示す所見がみられた。

(10) スペクトラルドメイン光干渉断層計検査は非侵襲性で再現性も高いことからMSやNMOの神経変性バイオマーカーとして有用である。

(11) 多施設共同で日本人MSにおける高次脳機能の基礎データ収集を計画している。

(12) MSとNMOでは中枢神経組織の炎症を促進する要因が異なる可能性がある。

(13) NMOではIL-6が病態に重要な役割を果たしている可能性がある。

(14) 血清Sema4A高値MSはより重症化し、IFN-β治療に対して抵抗性である。

(15) CCR2陽性CCR5陽性T細胞は再発期MS髄液で増加し、再発病態形成に重要である。

(16) NMOに対するIL-6レセプター阻害療法が有効である可能性がある。

(17) NMO血清中に含まれるAQP4抗体以外の自己抗体がVEGFを増加させBBBを破綻させている。

(18) AQP4 isoformのM1はlipid raftsに存在し、M23はlipid raftsに存在しない。

(19) ELISA法でのAQP4抗体定量的測定は同抗体の同定に有用であり、その抗体価およびIgGサブクラスと臨床上的特徴とに関連が認められた。

(20) AQP5抗体はシェーグレン症候群 (SjS) 非合併NMOでも陽性例が存在し、何らかの条件でSjSを合併する可能性がある。

(21) EAEの病態においてコンドロイチン硫酸プロテオグリカンが中枢神経内で神経組織の感受性や修復メカニズムに何らかの役割を果たす。

(22) 乳酸菌の経口投与が腸管膜リンパ節でのIL-10産生細胞を増加させ、炎症性サイトカイン産生を抑制することによりEAEを軽減できる。

(23) タイラー脳脊髄炎ウイルス (TMEV) 誘導脱髄モデルにおいてPD-1/PDL1が増加し、PD-1抗体投与で臨床症状が増悪する。

(24) 小児急性散在性脳脊髄炎・MS全国疫学調

査の第3報を報告した。

(25) MS / NMO再発は直接死因にはならない。

(26) 免疫性神経疾患における医療費は新規治療法の登場で高額になっている。

(27) MSと健常者では陽性自己抗体のパターンが異なる。

(28) 髄液BCA-1はIntravascular large B-cell lymphomaスクリーニングに有用である。

(29) 正常卵細胞胞体内に卵巣奇形腫と同様のNR2B抗原発現があり、卵巣奇形腫を伴わないNMDAR脳炎の発症に関与する可能性がある。

(30) 小脳失調を主とする橋本脳症が存在する。

(31) 一部の橋本脳症では抗神経抗体が小脳プルキンエ細胞興奮性シナプスの促通機能を阻害している可能性がある。

(32) IL-9中和抗体がEAEを抑制することから、IL-9抑制はMS治療戦略の候補である。

(33) フラクタルカインは残存神経細胞を保護しつつ効率的に変性神経細胞除去を行っている。

(34) ヒトカルジオウイルスと免疫性神経疾患の関連について解析を進めている。

(35) actin polymerizationがHTLV-I感染伝播の効率を高めている可能性がある。

(36) CTLとHTLV-I感染CD4陽性細胞やCD14陽性細胞等のMP細胞とのinteractionがHAM/TSPの発症機序に影響している。

(37) HTLV-1感染CD4+CD25+CCR4+細胞でのTax発現はHAM病態を炎症促進的に変化させる。

(38) HAMおよびキャリアでT細胞疲労関連分子Tim-3発現が低下している。

(39) OX40陽性細胞はHAM病態に関与しており、OX40が治療標的分子となりうる可能性がある。

(40) 髄液中CXCL10およびネオプテリンはHAMの疾患活動性や治療効果判定の指標となる。

(41) 新規自己抗体Lrp4抗体陽性MGを報告した。

(42) 治療が奏功したMGではAChR MIR抗体価は低下傾向を示し、再発を繰り返す難治例では抗体価は変動しない傾向がみられた。

(43) MGに対する甲状腺エコー検査は有所見率が高く、悪性腫瘍合併も指摘でき有用である。

(44) AChR抗体陽性MG患者に生まれた新生児の臍帯血AChR抗体値は高値を示したがtransient neonatal MG発症は認めなかった。

(45) 小児MGの長期予後の検討では、臨床型別にはO型、LG型、G型と重症化を認め、通院期間にはLG型とG型ではほぼ同じであった。

(46) MGにおける胸腺摘除術前治療はステロイド用量に関して発症年齢および胸腺腫合併・非合併の違いにより群間に差がみられた。

(47) 過形成胸腺においてlamininサブユニット遺伝子やmetalloproteinaseファミリー遺伝子の発現が増加している。

(48) 進行胸腺腫瘍においてK-ras遺伝子異常が見られる。

(49) MG患者の過形成胸腺における胚中心形成にハッサル小体が何らかの関わりを持つ。

(50) MG患者血清に小胞体ストレス蛋白GRP94に対する自己抗体が存在する。

(51) MG筋線維の一部では形態異常を呈したミトコンドリアが存在する。

(52) ビッカースタッフ型脳幹脳炎でのGQ1b抗体はGQ1bそのものに対する特異性が高く、中枢神経障害をきたす要因の一つと考えられる。

(53) GM1/GalNAc-GD1a抗体陽性GBSにおける神経幹中間部伝導ブロックの有無による臨床的差異は認めない。

(54) 片側上肢に限局した神経原性筋萎縮症にIVIg有効の患者群が存在する。

(55) GBS発症には分子相同性を示す自己抗原の量より質の方が重要である。

(56) GBSピーク時の重症度がFG4&5症例では、IVIg群がPE群より症状固定時FGは軽度である。

(57) MMNの全国疫学調査よりMMN発生率は約100万人に対し0.5-0.7人と推定された。

(58) 拡散テンソル画像はCIDPの非侵襲的評価法として有用である。

(59) CIDPの遺伝子発現解析では免疫応答を背景とした脱髄がresponderの主病態である。

(60) IL-12はPOEMS症候群における脱髄性ニューロパチーを説明するKey moleculeである。

(61) SRP抗体価は治療反応の評価マーカーとしての可能性がある。

(62) 封入体筋炎において深指屈筋を被検筋に選べば容易に筋原性と診断できる。

(63) 封入体筋炎においてmyogenin発現低下は筋再生障害を生じうる。

(64) 悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患の一部では

MIP-3 $\alpha$ が病態機序に関与している。

#### 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 (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

②特許出願 (2010-94641) ; 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美 : HTLV-I関連脊髄症の予防及び／又は治療のための医薬

③特許出願 (2010-126487) ; 山野嘉久、鈴木登 : 再発性多発軟骨炎の検査方法およびそれに用いられる検査キット

④特許出願 (2010-240868) ; 山野嘉久、清野研一郎 :  $\gamma$   $\delta$  T細胞の製造方法および医薬

⑤61/391,094 ; Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka : Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method For Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010

##### 2) 実用新案登録

なし

##### 3) その他

なし

## II. 分 担 研 究 報 告

## 視神経脊髄炎におけるプレドニゾロンおよび免疫抑制剤による再発予防効果の検証

研究分担者 藤原一男<sup>1)</sup>

共同研究者 中島一郎<sup>1)</sup>、高井良樹<sup>1)</sup>、鈴木千尋<sup>1)</sup>、高橋利幸<sup>2)</sup>、三須建郎<sup>1)</sup>、糸山泰人<sup>3)</sup>

### 研究要旨

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)における免疫抑制剤の再発予防効果を検証するため、免疫抑制剤と経口ステロイド剤併用群と経口ステロイド単独治療群の平均年間再発率を比較したが、有意な差は認められなかった。しかしながら、免疫抑制剤併用群において、血清抗アクアポリン4抗体価の低下作用が示唆された。末梢血 B 細胞を刺激培養して抗体産生を誘導する系において、各種免疫抑制剤の直接抑制効果を解析し、アザチオプリンとミコフェノール酸による強い抑制効果を認め、臨床的な有用性が示唆された。

### 研究目的

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)は、血液中に存在する抗アクアポリン4(AQP4)抗体(NMO-IgGとも呼ばれる)が関与する自己免疫疾患であり、中枢神経のアストロサイトが障害されることによって重篤な神経症状を呈する。NMOは再発予防を施さない場合、年間再発率は平均1.0から1.5の間くらいとの報告が多く、その再発頻度はMSよりも高い。NMOの再発予防は経口ステロイド剤が中心であり、プレドニゾロンで15mg程度の内服が有効とされる。しかしながら、ステロイドの長期使用による合併症が問題になるほか、ステロイド剤のみで進行が抑制できない場合も見られることがある。ステロイド剤の単独使用が困難な場合には通常、免疫抑制剤を併用する。最も頻用される免疫抑制剤はアザチオプリンであり<sup>1)</sup>、ミコフェノール酸モフェチルの有用性も海外から報告されている<sup>2)</sup>。

今回は、種々の免疫抑制剤による再発予防効果の検証を行った他、末梢血 B 細胞の培養系を

用いて種々の免疫抑制剤によるB細胞の抗体産生細胞への分化抑制効果や抗体産生抑制効果について実験を行った。

### 研究方法

東北大学病院神経内科通院中のNMO患者42例における再発予防治療をレトロスペクティブに解析した。治療開始前後による再発率の解析が可能であった26例のうち、プレドニゾロン単独治療群(18例)とアザチオプリン併用群(6例)を比較解析し、その併用効果を検討した。また、健常人4人の末梢血 B 細胞(CD19陽性細胞)を比重遠心法でおよび磁気ビーズ法を用いて単離精製し、無血清培地で4種類のサイトカイン(IL-6、IL-10、IL-15、BAFF)で7日間刺激培養し、抗体産生細胞に分化させる系<sup>3)</sup>において、5種類の免疫抑制剤(プレドニゾロン、アザチオプリン、ミコフェノール酸、シクロスポリンA、ミゾリピン)の、①B細胞の生存率、②CD27強陽性、CD38強陽性、CD180陰性で分離される抗体産生細胞(プラズマブラスト)の割合、③培養上清中へのIgGの分泌、に対する影響をフローサイトメトリーお

1) 東北大学大学院多発性硬化症治療学

2) 国立病院機構米沢病院神経内科

3) 国立病院機構精神・神経医療研究センター病院

よび ELISA 法で解析し、免疫抑制剤を添加しない場合と比較した。各免疫抑制剤の添加濃度は常用量における血中有効濃度を参考にした。

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得ており、すべての症例から文章による同意を得ている。

## 研究結果

プレドニゾン単独治療群では治療前の年間再発率が 0.92 で、治療後に 0.13 に低下したのに対して、アザチオプリン併用群では治療前の年間再発率が 1.31 で、治療後は 0.22 に低下したに止まり、その併用効果は明らかにできなかった。しかしながら、アザチオプリン併用群の一部において血清抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体価の低下が認められており、アザチオプリンによる抗 AQP4 抗体価低下作用が示唆された。今後、デザインを変えたプロスペクティブな解析が必要と思われた。

過去の報告と同様、健常人の末梢血 B 細胞 (CD19 陽性細胞) を無血清培地で 4 種類のサイトカイン (IL-6、IL-10、IL-15、BAFF) で刺激することで、① B 細胞の生存率の上昇、② CD27 強陽性、CD38 強陽性、CD180 陰性で分離される抗体産生細胞 (プラズマブラスト) への分化、③ 培養上清中への IgG の大量分泌、が認められた。これらの反応に対する各種免疫抑制剤の効果を解析したところ、プレドニゾンでは①の抑制が認められたものの、②や③に対する影響は認められなかった。アザチオプリンは②と③に対する抑制効果が認められ、ミコフェノール酸モフェチルでは①、②、③いずれの抑制効果も認めた。シクロスポリンとミゾリピンではいずれの反応に対しても明らかな影響は認められなかった。

## 考察

今回のレトロスペクティブな解析では、NMO の再発予防に対する、アザチオプリンの併用効果は明らかにできなかったが、血清抗 AQP4 抗体価の低下作用が示唆された。この免疫抑制剤による抗体産生抑制効果を末梢血 B 細胞の培養実験にて確認することができた。特に、7 日間の短期間の培養ではあるが、ミコフェノール酸モフェチルの末梢血 B 細胞に対する強い抗体産生抑制効果が明らかになった。今後、臨床的な解析において、ミコフェノール酸モフェチルの抗体価低下作用などを検討していく予定である。

## 結論

現時点で NMO の再発予防や病勢抑制に対する免疫抑制剤の効果は明らかになっていないが、その抗体産生抑制効果をうまく応用することによってより適切な治療法の開発につながる可能性があると思われる

## 文献

1. Mandler RN, et al. Neurology 1998;51:1219.
2. Jacob A, et al. Arch Neurol 2009;66:1128.
3. Lebeurrier N, et al. Neurology 2010;74:A315.

## 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

# MS/NMO に対する血液浄化療法

班 員 埼玉医科大学 総合医療センター 神経内科 野村 恭一

共同研究者 埼玉医科大学 総合医療センター 神経内科, 人工腎臓部※

王子 聡, 鈴木理人, 斉藤あかね, 久保田 昭洋, 田島 孝士, 原 渉, 成川 真也, 小島 美紀, 伊崎 祥子, 吉田 典史, 山里 将瑞, 三井 隆男, 金山 由紀※, 小川 智也※, 松田 昭彦※, 松村 治※

## 要 旨

抗 Aquaporin4(AQP4)抗体により, 再発・寛解型多発性硬化症(RRMS; relapse remitting multiple sclerosis)と Neuromyelitis optica (NMO)とは区別され, それに伴い両者に対する治療方針も分けて考えられつつある. 増悪期治療は, 両者ともにステロイドパルス療法を第一選択とし, 治療抵抗性の場合に血液浄化療法が施行されることが多い. 今回我々は, clinically definitive Multiple sclerosis(CDMS)と NMO spectrum disorders(NMOsd)増悪期に対する治療についてステロイドパルス療法(IVMP)の有効性, 血液浄化療法の施行頻度・有効性について後ろ向き調査を施行した.

増悪期治療の第一選択はいずれの症例も IVMP であり, 治療抵抗性である症例に対して, はじめて免疫吸着療法(IAPP)を選択して施行する方針であった. IVMP 有効性の検討では, CDMS 96% (24/25 例) / NMOsd 40.7% (35/86 例)であった. IVMP 治療抵抗性の症例に対して血液浄化療法を施行した頻度の検討では, CDMS 4.0% (1/25 例) / NMOsd 59.3% (51/86 例)であった. 血液浄化療法の有効性の検討では, CDMS 100% (1/1 例) / NMOsd 68% (35/51 例)であった. 血液浄化療法の施行頻度について CDMS と NMOsd とを比較した場合, CDMS では IVMP の治療効果が得られやすい一方, NMOsd では IVMP に加えて血液浄化療法を要する場合は明らかに多い.

今回我々は, NMOsd 増悪期 4 症例に対し, より早期からの治療として IAPP と IVMP 併用の "early combined treatment (ECT)"を試み, 治療効果と治療経過における血清サイトカイン値の変動について検討した. 検討した 4 症例に対する ECT 効果の検討では, 1 例を除いて治療後早期から著明な神経徴候の改善を認めた. ECT における血清サイトカイン値の変動の検討では, 測定した 10 種類の血清サイトカインのうち IL-10 は IAPP 単独では治療後に上昇したが, IVMP 併用により低下する傾向を認めた. ECT 効果は, IAPP による AQP4 抗体除去に加え, IAPP と IVMP による IL-10 低下を含む種々の血清サイトカイン値の変動し, 神経症状を改善するものと思われた.

## 目 的

### 1. CDMS と NMOsd 増悪期に対する治療内容の検討

抗 Aquaporin4(AQP4)抗体により, RRMS

と NMO とは区別され, それに伴い両者に対する治療方針も分けて考えられつつある. 一般に MS と比較して NMO 症例の神経徴候は, より重篤であり, 増悪期治療として

ステロイドパルス療法(IVMP)に加えて、血液浄化療法を含む治療の有効性が多く報告されている 1)。

今回我々は、CDMS と NMOsd 増悪期に対する治療について IVMP の有効性、血液浄化療法の施行頻度・有効性について後ろ向き調査を施行した。

## 2. early combined treatment (ECT)

CDMS, NMOsd に対する IVMP 有効性、血液浄化療法の施行頻度から NMOsd 増悪期に対するより効率的な治療方針として IAPP と IVMP 併用の "early combined treatment (ECT)" を考案した。これまでに NMOsd 増悪期に対する IAPP による治療前後での AQP4 抗体、血清サイトカイン値の変動について検討し、治療前後で AQP4 抗体は有意に低下し、測定しえた血清サイトカインのうち血清 IL-10 値 (Interleukin-10) が上昇することを報告した。IAPP により自己抗体は除去され、病態が沈静化する一方で、IAPP 治療直後において IL-10 上昇を含む種々の血清サイトカイン値が変動する結果の 1 つとして、抗体産生が促進され、早期から病態が再燃する可能性についても指摘した 1)。今回我々は、ECT の効果ならびに治療前後における血清サイトカイン値の変動について検討した。

## 対象・方法

2005 年 4 月から当科入院の CDMS, NMOsd 増悪期を含む計 111 症例を対象とし、IVMP, 血液浄化療法を含む治療内容について検討した。診断は CDMS では McDonald 診断基準 2005 revised 2), NMOsd では 2007 年に Wingerchuk らが提唱したものを使用した 3)。増悪期治療の第

一選択はいずれの症例も IVMP であり、治療抵抗性である場合に、IAPP を選択して施行する方針であった。IAPP は Tryptophan カラム(Immusorba-TR350: 旭化成クラレメディカル)を使用し、AQP4 抗体の除去率から 1 回の血漿処理量は 1,500ml とした 4)。

ECT は、増悪期 NMOsd 4 例を対象とし、IAPP を 2~3 回施行し、その直後に IVMP を行い、合計 6 日間施行し、その治療効果について神経症候を評価した。さらに、IAPP・IVMP 治療前後の血清サイトカイン値の変動について検討した(図 1)。血清サイトカイン(IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )は IAPP 前後, IVMP 後の計 15 検体についてビーズ・アレイ法を用いて測定した。

倫理面への配慮として、診療録の記載内容などから入院時期や内容などの患者本人が特定がなされないように配慮し、また ECT は患者本人への文書にて説明・同意を得たうえで施行し、検体を得た。

## 結果・考察

### 1. CDMS と NMOsd 増悪期に対する治療内容の検討

CDMS, NMOsd 増悪期に対する IVMP 有効性の検討では、CDMS 96% (24/25 例) / NMOsd 40.7% (35/86 例)であった。IVMP 治療抵抗性の症例に対して血液浄化療法を施行した頻度の検討では、CDMS 4.0% (1/25 例) / NMOsd 59.3% (51/86 例)であった。血液浄化療法の有効性の検討では、CDMS 100% (1/1 例) / NMOsd 68% (35/51 例)であった(図 2)。

CDMS, NMOsd 増悪期に対する治療のうち IVMP 有効性と血液浄化療法の施行頻