

Dawson's finger が認められた。欧米での CIS を対象とした臨床試験でも、選択条件によっては、日本人 CIS 患者はわずか 10%しか該当しないことが判明した。このことは日本人 MS 患者の活動性の低さを示唆していると考えられる。

3). 当院を受診した MS/NMO 患者は全例血清中の抗アクアポリン 4 抗体の測定を金沢医大・田中恵子に送り、臨床情報なしに判定している。AQP4 autoantibody ELISA kit が入手できたので、定量的な検討を行うとともに、その有用性について検討した。従来の方法で陽性であったが、ELISA で陰性になった症例が少数例存在した。これは、抗原の認識の問題と思われるが、臨床的に NMO が強く疑われる症例では、従来の方法でも測定する必要があるように思われた。

4. 研究結果の学術的・国際的・社会的意義

研究結果の一部は多発性硬化症治療ガイドライン作製に反映された。同ガイドラインは医学書院から出版された。研究結果の多くは国内外の雑誌に掲載され、患者および研究者に情報を提供した。

5. 今後の展望

日本人患者に適した治療アルゴリズムの確立が必要と考えられた。今後は CIS から MS へ進展するリスクの解析や breakthrough disease に該当する患者の分析が必要と思われる。

6. 結論

日本人 MS 患者の疾患活動性は欧米人に比して、軽いと考えられ、欧米での治療アルゴリズムをそのままでは適応できないことが示唆された。

7. 研究発表

(1) 国内発表論文

原著論文による発表 (15) 件

1. 田中正美: 多発性硬化症と neuromyelitis optica への視神経変性の定量化が可能な optical coherence tomography. 神経内科, 68:411, 2008.
2. 田中正美: 多発性硬化症での疾患活動性とは何か? 神経内科, 68:515, 2008.
3. 田中正美、田中恵子: NMO での抗アクアポリン 4 抗体の false negative について。神経内科, 69:505-6, 2008.
4. 富田 聡、田中正美、田原将行、松井 大、田中恵子: 脊髄炎のみを呈した neuromyelitis optica (NMO) spectrum の 2 例。神経内科, 70:104-9, 2009.
5. 田中正美、田中恵子: Paraneoplastic NMO は存在しうるか? 神経内科, 70:223, 2009

6. 田中正美:病態に配慮し、病変分布による多発性硬化症と neuromyelitis optica (視神経脊髄炎)の分類の紹介。神経内科, 70:330-1, 2009.
7. 田中正美、富田 聡、田原将行、松井 大、田中恵子:光干渉断層計(optical coherence tomography)の多発性硬化症への応用。神経内科, 70:402-7, 2009.
8. 今村久司、田中正美、北川尚之、田原将行、大野美樹、田中恵子、小西哲郎: Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み。臨床神経 2009;49:457-62
9. 高坂雅之、田中正美、田原将行、荒木保清、森 敏、小西哲郎:重症筋無力症への胸腺摘除術後に発症した抗アクアポリン 4 抗体陽性亜急性脊髄炎の 1 例。臨床神経 2010 50:111-3.
10. 田中正美、荒木保清、田中恵子:髄液 IgG index の日本人正常値。神経内科, 2010;72:337-8.
11. 田中正美、宮本将和、本山りえ、田原将行:3 椎体以上の長い脊髄病変を呈し NMO と鑑別を要する疾患。神経内科, 2010;72:339-40.
12. 田中正美、岡本(佐々木)智子、小森美華、田中恵子、齋田孝彦:ステロイド依存性多発性硬化症とは何か? 神経内科, 2010;72:646.
13. 本山りえ、白石一浩、田中恵子、木下真幸子、田中正美:痙攣と視神経炎を反復した抗 NMDA 受容体脳炎の 10 歳女児例。臨床神経, 2010;50:585-8.
14. 本山りえ、梅村敦史、田中恵子、田中正美:多発性硬化症と neuromyelitis optica (NMO) spectrum で認められたアロディニア。神経内科, 2010;73:421-3.
15. 田中正美:多発性硬化症でのインターフェロンβ治療のモニタリングに中和抗体は有意義か? 神経内科, 2010;73:536.

それ以外による発表 (9) 件

1. 田中正美:多発性硬化症の最近の話題-2008 年。医療, 62:535-42, 2008.
2. 田中正美、梅村敦史、富田 聡、荒木保清、松井 大:多発性硬化症-病態解明と治療戦略の最前線 画像による解析。カレントセラピー, 27: 774-7, 2009.
3. 小森美華、近藤誉之、田中正美:多発性硬化症におけるミトキサントロン治療。BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2009;61(5):575-80.
4. 田中正美 : アシアロ GM1。日本臨床 68 増刊号1: 857-859, 2010
5. 田中正美、高坂雅之、田中恵子:NMO の臨床。脊椎脊髄, 2010;23:743-8.
6. 田中正美:リウマチ性多発筋痛症。内科学会誌, 2010;99:1803-8.
7. 田中恵子、田中正美:NMO spectrum disorders と膠原病/悪性腫瘍/感染症。

BRAIN NERVE 2010;62:953-60.

8. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010 医学書院

9. 田中正美、松井 大:NMO の治療の実際と問題点。Brain Medical 2010;22:353-8

(2) 海外

原著論文による発表 (3) 件

1. Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica. Eur Neurol. 2009;62(3):167-70

2. Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, Nishizawa M, Tanaka K. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol. 2009; 211(1-2): 110-3.

3. Matsui M, Tahara M, Tanaka M, Tanaka K, Matsui M, Konishi T.

CD8CD11a(high) Cells Decreased in Multiple Sclerosis but Not in Neuromyelitis Optica. Eur Neurol. 2010;63(3):159-163.

それ以外による発表 (0)件

8. 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

分担研究者：所属施設 大阪大学医学部神経内科

氏名 中辻裕司

多発性硬化症(MS)の診断・病態・

治療マーカーとしての Sema4A

1. 研究目的

多発性硬化症(MS)の診断には臨床症状とMRI検査が重要であることは明らかなが、鑑別に苦慮することも多い。また、治療法として最もメジャーなインターフェロンベータ (IFN-β) 治療に対する反応性予測を含めた、治療選択や予後予測に有効なマーカーの出現が切望されている。補助診断法として、これまで脳脊髄液 (CSF) を用いたオリゴクローナルバンド (OCB) や IgG index があるが、侵襲を伴い簡便な検査とは言い難い。そこで、末梢血中での診断マーカーを確立することが一つの目的である。また、そのマーカーと検査所見・臨床症状との対比から臨床的特徴を明らかにし、治療反応性や予後との相関を解析することがもう一つの目的である。

2. 研究方法

対象は再発寛解型 MS(RR-MS)、CIS および対照群としての他神経疾患(OND)である。凍結保存血清中のクラスIVセマフォリン Sema4A を ELISA にて測定した。ELISA に関しては、Sema4A ノックアウトマウスをリコンビナント Sema4A で免疫することにより得られた複数のモノクローナル抗体のうち、HIAT2 と 1A2 を capture 抗体、ビオチン化 5E3 を detection 抗体としストレプトアビジンペルオキシダーゼで発色させ吸光度を測定した。

膜貫通型蛋白である Sema4A が遊離型となる機序の解析は、ヒト単球細胞株 THP-1 の膜表面

蛋白をビオチンラベル後に、細胞ライセート及び培養上清を回収し、抗 Sema4A 抗体で免疫沈降した後 Streptavidin-POD でプロットして解析を行った。

DNA アレイ解析に関しては、Sema4A 高値 MS3 名、低値 MS3 名および健常者 4 名の末梢血より RNA を精製し、Affymetrix 社 GeneChip を用いた。

治療反応性を含めた予後予測には、RR-MS59 例において測定された血清 Sema4A 値と、罹病期間、再発回数及び EDSS スコアとの相関を検討した。

また、症例の蓄積、統計的解析および臨床医への汎用性を意図して、患者情報データベースをソフトウェア(ファイルメーカーPro)を用いて新たに作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学臨床研究倫理審査委員会、市立豊中病院、大阪府立急性期・総合医療センター倫理委員会の承認の上、施行された。

3. 研究結果および考察

1) 血清 Sema4A 値は MS 群において対照群 (OND) に比べて有意に高値であり、疾患特異性は 85%であった。この結果は、ELISA による Sema4A 測定が、末梢血を利用した簡便で低侵襲性の補助診断となることを示すものである。さらに、CIS 患者血清中でも対照群に比べて有意に高値であり、このことから

早期診断にも役立つ検査法であることが示された。

2) Sema4A は MS 患者血球のうち、おもに単球、樹状細胞に高発現していることが判明した。膜貫通型蛋白である Sema4A が遊離型となる機序については、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)等のプロテアーゼによる shedding 機構が働いていることが明らかとなった。並行して施行した DNA アレイ解析でも、血清 Sema4A 高値 MS 群でプロテアーゼの高発現が確認された。

3) Sema4A は MS のモデル動物である EAE を増悪させることを明らかにした。この機序として、ヘルパーT細胞の分化において Th17 偏倚をきたすことが主な原因であると考えられた。また、Sema4A 高値の MS 群においても Th17 偏倚が確認された。

4) 臨床症状の解析から、Sema4A 高値 MS 患者群では EDSS スコアが有意に高値を示し、重症化傾向があることが示された。さらに、IFN-β 治療群ではさらに EDSS が高値を示し、Sema4A 高値 MS 患者は IFN-β 治療抵抗性であることが示唆された。

以上により、血清 Sema4A 測定は低侵襲で簡便な MS 補助診断法となり、さらに IFN-β 治療反応性をも予測できることが明らかとなった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

これまでに末梢血中で MS の補助診断に有効な信頼できるマーカーは報告されていなかったが Sema4A が初めての血清中のマーカーとなり

うることを示すことができた。予後(重症度)を予測でき、またもっとも広く使用されている IFN-β 治療に対する治療反応性も推定できるので治療選択の指標としても有効となる。

5. 今後の展望

構築した Sema4A 測定 ELISA キットを広く臨床の場で使えるようにし、多施設でプロスペクティブな研究を進めたい。

6. 結論

血清 Sema4A 測定は MS の早期診断も含めた補助診断法として臨床で役立つ。また Sema4A 高値患者はより重症化しやすく、IFN-β 治療抵抗性であることが示唆されたことより、今後の治療選択時に考慮する必要がある。

抗アクアポリン4抗体の病原性に関する研究

1. 研究目的

NMO 患者血清中に疾患特異的自己抗体(抗 AQP4 抗体)が同定され、続いて NMO 患者脊髄病巣では髄鞘成分が保たれている一方、アストロサイトのマーカーである GFAP 及びアクアポリン4 (AQP4)の染色性が低下していることが報告された。以降、アストロサイトパチーとしての NMO 病態が提唱されるようになり、抗 AQP4 抗体の病原性が推測されるようになったが直接的な証明はなされていなかった。そこで動物モデルを用い、抗 AQP4 抗体の病原性の有無およびその病原性発現機序を解析することにより NMO の病態を明らかにすることが目的である。

2. 研究方法

免疫吸着カラムより精製した抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者 IgG を、ミエリン塩基性蛋白 (MBP) にて誘導した EAE ラットに投与。免疫組織学的検討によりアストロサイト障害性を評価した。また抗 AQP4 抗体単独の病原性を解析するため、完全フロイトアジュバント (CFA) のみ投与したラットに NMO 患者 IgG を移入した。さらに生体内での補体系の関与を検討するため補体不活化因子 (コブラ毒素) を使用し検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学臨床研究倫理審査委員会の承認の上、施行された。

3. 研究結果および考察

精製した抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者 IgG を、MBP にて誘導した EAE ラットに投与することで、NMO 患者同様に脊髄灰白質を中心としたアストロサイトの脱落が誘導されることが分かった。この passive transfer により作成された動物モデルは NMO 患者に極めて類似した病理像を呈しており、免疫組織学的検討では、NMO 患者同様に脊髄灰白質を中心とした GFAP および AQP4 の染色性低下が AQP4 高発現部位である血管周囲に観察され、同部位では human IgG および補体活性化最終産物 (C5b-9) の沈着がみられた。

また、CFA のみ投与されたラットでも同様に NMO 患者 IgG の移入を行うとアストロサイト障害が誘導されることが分かった。さらに、コブラ毒素で前処理を行うことでアストロサイト障害は reverse されることが確認された。

以上より抗 AQP4 抗体の病原性が動物モデルにて確認され、非特異的炎症さえ共存すれば中枢神経

抗原特異的 T 細胞を介さずに抗 AQP4 抗体は病原性をもつこと、さらにその病原性発現は補体依存性であることが示された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

NMO 患者血清中に抗 AQP4 抗体が同定されて以降、抗 AQP4 抗体が単なる疾患マーカーであるのか、あるいは病原性を有する自己抗体であるのか明らかにされていなかったが、本研究によりその病原性が立証され抗 AQP4 抗体が NMO 病態において重要であり、治療標的としての意義も明らかにされた。

5. 今後の展望

本研究では NMO 患者 IgG を移入することにより NMO 動物モデルの作成に成功した。今後は、本モデルを利用したさらなる NMO 病態解析・治療薬の開発が期待される。

6. 結論

NMO 患者 IgG を利用した動物モデルの解析により、抗 AQP4 抗体は異常な補体活性化を誘導し、NMO 病態の中心に位置することが明らかとなった。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表	(17) 件
原著論文による発表	(1) 件
それ以外 (レビュー等) による発表	(2) 件

そのうち主なもの

論文発表

なし

学会発表

1. 中辻裕司：多発性硬化症におけるセマフォリンの意義について 第20回日本神経免疫学会, 新潟, 2008
2. 中辻裕司：Sema 4 A は MS の病態に重要であり、MS のバイオマーカーとしても有用である 第21回日本神経免疫学会, 大阪, 2009
3. 中辻裕司：多発性硬化症の補助診断法としての Sema4A、および Th17 病態との関連について 第22回日本神経免疫学会, 東京, 2010
4. 中辻裕司：多発性硬化症補助診断法としての Sema4A、および Th17 病態との関連 第51回日本神経学会, 東京, 2010
5. 木下允、中辻裕司：NMO 動物モデルにおける抗アクアポリン4抗体病原性の検討 第51回日本神経学会, 東京, 2010

2) 海外

口頭発表 (8) 件

原著論文による発表 (6) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (1) 件

論文発表

1. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, Okuno T,

Kumanogoh A, Nakano M, Takahashi T, Fujihara K, Tanaka K, Sakoda S. :Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. NeuroReport 2009, 20(5):508-512.

2. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S.:Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. Biochem Biophys Res Commun 2009, 386(4):623-627.

3. Okuno T, Nakatsuji Y, Moriya M, Takamatsu H, Nojima S, Takegahara N, Toyofuku T, Nakagawa Y, Kang S, Friedel RH, Sakoda S, Kikutani H, Kumanogoh A. :Roles of Sema4D-plexin-B1 interactions in the central nervous system for pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 2010, 184(3):1499-1506.

4. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S.:Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. Biochem Biophys Res Commun 2010, 394(1):205-210.

5. Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, Rayburn H, Tessier-Lavigne M, Yoshida Y, Okuno T, Kang S, Nojima S, Nakatsuji Y, Tsujimura T, Katayama I, Toyofuku T, Kikutani H, and Kumanogoh A.

Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. *Nat Immunol* 2010, 8(10): 2408-2413.

学会発表

1. Nakatsuji Y, Moriya M, Kinoshita M, Sakoda S, Sugimoto T, Ogata T, Okuno T, Kumanogoh A, Kikutani H, Nakano M, Konomi A: Elevated serum Sema4A level in patients with multiple sclerosis The 9th International Congress of Neuroimmunology. Texas, U.S.A. 2008
2. Nakatsuji Y, Moriya M, Okuno T, Kinoshita M, Sugimoto T, Nakano M, Kikutani H, Sakoda S, Kumanogoh A.: Sema4A as a diagnostic marker and its pathogenic roles in multiple sclerosis 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany. 2009.
3. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, Okuno T, Kumanogoh A, Nakano M, Takahashi T, Fujihara K, Tanaka K, Sakoda S. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany. 2009.
4. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Nakano M, Kikutani H, Sakoda S, Kumanogoh A. Sema4A is a serum diagnostic marker of Multiple Sclerosis, which reflects the Th17 shift of PBMC The 10th International

Congress of Neuroimmunology. Barcelona, Spain. 2010

5. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells The 10th International Congress of Neuroimmunology. Barcelona, Spain. 2010

8. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

分担研究者：所属施設 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学

氏 名 中村龍文

1. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) 患者 HTLV-I 感染細胞における HTLV-I の細胞間感染伝播に關与する細胞内骨格再構成シグナル異常の解析および HTLV-I の細胞間感染伝播阻止を標的とした新規治療法の開発へ向けた基礎的検討。

2. 研究方法

1) HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株 (HAM 株) および HTLV-I キャリアー由来 HTLV-I 感染 T 細胞株 (キャリアー株) を用いて、HTLV-I 感染伝播効率と HTLV-I の細胞間伝播に關与する細胞内骨格再構成シグナルについて比較検討を行った。

2) 種々の polysulfate による HTLV-I の感染伝播阻止効果の基礎的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学の倫理規定を遵守して行った。

3. 研究結果および考察

1) HAM 株ではキャリアー株に比較して a) 明らかに HTLV-I の効率のいい細胞間伝播能を有していた、b) インテグリンを裏打ちする small GTPase の一つである Rap 1 の活性化が認められた、c) p38 MAPK が活性化されていると共に、細胞内 cAMP 濃度を低く設定し、VASP のリン酸化を制御することによって惹起される actin の再構成が強く起きている可能性を示された。これらの事実

は HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞は活発な細胞内骨格再構成を基盤として効率のいい HTLV-I の細胞間伝播を惹起し得る可能性を持っていることを示している。

2) Pentosan polysulfate (PP) は非常に強い HTLV-I の細胞間感染伝播阻止作用を持っていることが明らかにされた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1) 細胞内骨格異常シグナルの角度からの追究は HAM/TSP 患者末梢血における high HTLV-I proviral load の原因説明のみならず、HTLV-I 感染細胞の強い組織浸潤能の原因説明においても重要である。

2) すでに安全性が確立している薬剤である PP の臨床応用の基盤が作られた。

5. 今後の展望

1) Actin 再構成において細胞内 cAMP 濃度の関与が明らかになったが、それは産生系/分解系どちらの異常によるのか、HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞での解析を行う。

2) HAM/TSP に対する新規治療として、PP による臨床試験を施行する。

6. 結論

HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞では細胞内骨格再構成シグナル異常が効率のいい HTLV-I の細胞間伝播と関連している可能性がある。HTLV-I の細胞間感染伝播阻止を標的とした新規治療の基盤が構築された。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (8) 件

原著論文による発表 () 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (2)

件

そのうち主なもの

発表論文

1. 中村龍文: Trigger としての感染症.

(免疫性神経疾患 Update). 日本臨床

2008;66:1056-1064.

学会発表

1. 中村龍文, 西浦義博, 江口勝美: HAM に

対する HTLV-I 感染細胞を標的とした新

規治療法の開発に向けて. 第 12 回日本

神経ウイルス研究会ワークショップ

「HTLV-I 関連脊髄症」, 屋久島, 2008

2. 中村龍文: HTLV-I 関連脊髄症における

新規治療法—アポトーシスによる

HTLV-I 感染細胞標的治療の試み—. 第

18 回日本アポトーシス研究会シンポジ

ウム I 「炎症・自己免疫・臓器障害とア

ポトーシス」, 長崎, 2009

(2) 海外

口頭発表 (1) 件

原著論文による発表 (8) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (2)

件

そのうち主なもの

発表論文

1. Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M,

Ichikawa T, Moriuchi M, Moriuchi H,

Nakamura T, Yamanouchi K, Hidaka M,

Tokai H, Hamasaki K, Miyazaki K,

Tajima Y, Kanematsu T. HTLV-I

associated myelopathy following

living-donor liver transplantation.

Liver Transplant 2008;14:647-650.

2. Fukushima N, Nakamura T, Nishiura Y,

Ida H, Aramaki T, Eguchi K. HTLV-I

production based on activation of

integrin/ligand signaling in

HTLV-I-infected T cell lines derived

from HAM/TSP patients. Intervirology

2008;51:123-129.

3. Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N,

Nakamura H, Ida H, Aramaki T, Eguchi

K. Disulfide-Mediated Apoptosis of

HTLV-I-Infected Cells in Patients

with HTLV-I-Associated

Myelopathy/Tropical Spastic

Paraparesis. Antivir Ther

2009;14:533-542.

4. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T,

Nakamura T, Iwamoto N, Yamasaki S, Ida

H, Eguchi K. Low prevalence of ectopic

germinal center formation in patients

with HTLV-I-associated Sjögren's

syndrome. Rheumatology

2009;48:854-855.

5. Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T,

Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T,

Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi

S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T,

Eguchi K. Macrophage-dominant

sialadenitis in HTLV-I-associated

myelopathy post living-donor liver

transplantation. Transplant Proc

2010;42:2797-2799.

6. Nakamura T. HTLV-I-associated

myelopathy/tropical spastic

paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. Folia Neuropathol 2009; 47:182-194.

学会発表

1. Tatsufumi Nakamura : New therapeutic approach aimed at targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in HAM/TSP. BIT' s 1st World Congress of Virus and Infections 2010, Busan, Korea. 2010

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

（1）特許取得

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（特許出願中，特開2007-277223）

（2）実用新案登録

なし

（3）その他

なし

分担研究者：所属施設 新潟大学脳研究所神経内科
氏名 西澤正豊

「リンパ球浸潤形態からみた neuromyelitis opticaの自己免疫病態形成 メカニズムの解析」

1. 研究目的

Neuromyelitis optica (NMO) における NMO-IgG・アクアポリン4 (AQP4) 抗体の発見は、液性免疫機構が NMO の病変形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。一方、サイトカインの髄液動態からは髄腔内において盛んな炎症性細胞の集積が推測させるものの、細胞性免疫機構の実態は明らかではない。そこで本研究では NMO の病態メカニズムの全容を明らかにするために、NMO の脊髄炎病巣と髄膜に浸潤している細胞形態の詳細を解析し、細胞性免疫機構の関連について検討した。

2. 研究方法

NMO 剖検 7 症例 (Wingerchuk らによる改訂 NMO 診断基準を満たす definite form NMO 6 例、長椎体に及ぶ脊髄病変のみを認める limited form NMO 1 例) の脊髄病変を解析した。尚、脊髄病変を認めない 6 症例 (アルツハイマー型認知症など) を疾患対象群とした。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、厳重な個人情報管理を行っている。

3. 研究結果および考察

NMO 剖検全例で NMO に特異的とされる広範な AQP4 分子染色性の低下を示す pattern-specific loss of AQP4 を脱髄病変に認めた。NMO の active stage 脱髄病変には、著明な炎症細胞浸潤を伴った髄膜を認め、一方、inactive stage には認めず、髄膜の炎症細胞浸潤は活動性のある脱髄病変に特徴的に出現していた。この髄膜には CD45RO 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞の他に、MHC class II 陽性抗原提示細胞の盛んな増生を認めた。尚、NMO の髄膜には、lymphoid

neogenesis, すなわち CD35 陽性 CD21 陽性濾胞樹状細胞を含む異所性濾胞と高内皮細静脈 (HEV) 様血管を伴う T 細胞集塊は存在しなかった。以上より NMO では血管の器質化と免疫グロブリン・補体沈着、AQP4 発現消失に代表される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が考えられた。さらに髄膜におけるリンパ類似濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

疾患特異抗体 NMO-IgG の発見以来、NMO では液性免疫機構のみに重点を置く研究が行われてきた。一方、本研究では中枢神経病理のうち特に髄膜での盛んなリンパ球浸潤の存在を明らかにし、NMO-IgG と補体をはじめとした液性免疫機能の他に細胞性免疫機構も炎症性脱髄病変の形成に重要な役割を果たす可能性をはじめ指摘した。本研究は、本邦 NMO 剖検標本を多数例にわたり解析することで科学的根拠を強固にしている。以上の点で、本研究は学術的・国際的に貴重な研究アプローチ・成果と考えられる。

5. 今後の展望

NMO に新たな病変形成機序の詳細を解明することにより、リンパ球動態に着目した新規治療ツールを開発できる可能性がある。

6. 結論

NMO では血管器質化と免疫グロブリン・補体沈着、AQP4 発現消失に代表される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がある。さらに髄膜におけるリンパ節類似濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

「Neuromyelitis optica における高次脳機能障害」

1. 研究目的

近年, MS には炎症性脱髄病変の他に, 神経軸索変性に基づく高次脳機能障害が存在することが明らかとなりつつある. 一方, 従来, 大脳病変が比較的少ないとされていた NMO における高次脳機能障害の実態は未だ明らかにされていない. そこで我々は NMO 患者を対象に, Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) 日本語版を用いた高次脳機能評価を行い, さらにスペクトラルドメイン光干渉断層計 (Optical coherence tomography: OCT) を利用した網膜神経線維層 (Retinal nerve fiber layer: RNFL) の厚さ計測から, 神経軸索変性の可能性を検討した.

2. 研究方法

同意が得られた NMO 13 例 (definite NMO 4 例, limited NMO 9 例), 改訂 McDonald 診断基準を満たす再発緩解型 MS 15 例, 神経疾患の既往のない健康成人 37 例を対象に, BRBN 日本語版を用いて高次脳機能を検討した. 次に, NMO9 例 18 眼, MS9 例 18 眼を対象眼として (NMO, MS ともに, 視神経炎の既往のある眼: 6 眼, 視神経炎の既往のない眼: 12 眼), スペクトラルドメイン OCT (RTVue-100) を用いて RNFL 厚を測定し, 1) 視神経炎既往の有無による RNFL 厚の変化, 2) 視神経炎の既往のない眼の RNFL 厚と高次脳機能評価との相関を検討した.

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている. 研究の対象となる個人の人権擁護のため, 同意取得後に研究を開始し, 厳重な個人情報管理を行っている.

3. 研究結果および考察

NMO では MS と同頻度に高次脳機能障害が存在すること, その障害パターンは注意と情報処理速度および言語の学習と遅延再生を中核としていることを明らかにした. さらに視神経炎の既往のない眼に RNFL 厚が菲薄化する群が存在すること, RNFL 厚は高次脳機能スコアとの間に相関が認められることを明らかにした. 以上から, NMO には再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に, 神経変性機転が存在する可能性が示唆された.

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意

義について

NMO にも MS と同様に高次脳機能障害が存在すること, NMO の高次脳機能障害と RNFL 厚との間に相関が認められることをはじめ明らかにした点で, 学術的・国際的に意義深い. さらに欧米では MS における高次脳機能障害が就労, 就学に大きな影響を与えると報告されており, NMO においても高次脳機能障害の病態機序とその治療を研究することは「患者の QOL 向上」が期待できることから, 社会的にも意義深いと考えられる.

5. 今後の展望

NMO には再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に, 神経変性機転が存在する可能性がある. そのメカニズムを解明し, 高次脳機能障害への治療法を確立する必要がある.

6. 結論

NMO では MS と同様に高次脳機能障害が存在する. NMO では, 再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に, 神経変性機転が存在する可能性が示唆された.

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (38) 件

原著論文による発表 (1) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (12) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 河内泉, 西澤正豊. 特集: 膠原病に伴う神経・筋障害: 診断と治療の進歩. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療. 肥厚性硬膜炎. 日本内科学会雑誌. 2010;99:1821-9.
2. 西澤正豊, 河内泉. 多発性硬化症のゲノム解析. 医学のあゆみ 2009;230:616-619.
3. 他田正義, 小野寺理, 赤岩靖久, 河内泉, 西澤正豊. 肥厚性硬膜炎を伴う multifocal fibrosclerosis. 神経内科 2009; 71:170-75.
4. 河内泉, 柳川香織, 西澤正豊. 多発性硬化症における ROR γ t 発現細胞の解析. Neuroimmunology 2009;17:42.
5. 柳川香織, 河内泉, 横関明子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 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. Neuroimmunology 2009;17:149.
6. 高堂裕平, 下畑享良, 徳永純, 河内泉, 田中恵子, 西澤正豊. 不眠と手指振戦を合併した抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎の 1 例. 臨床神経. 2008;48:338-342.
7. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症末梢血における CD4⁺CD8⁻ DNT 細胞の サイトカインプロファイル解析. Neuroimmunology 2008;16:80.
8. 荒川博之, 河内泉, 西澤正豊. 腫瘍様変化を呈する多発性硬化症 (MS), 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床的検討. Neuroimmunology 2008;16:93.
9. 柳川香織, 河内泉, 徳永純, 他田正義, 菊川公紀, 佐藤晶, 山崎元義, 西澤正豊. 本邦の成人急性散在性脳脊髄炎症例 (ADEM) の検討. Neuroimmunology 2008;16:110.
10. 今野卓哉, 河内泉, 荒川武蔵, 西澤正豊. Clinically isolated syndrome と重症筋無力症を併発した胸腺腫の一例. Neuroimmunology 2008;16:135.
3. Izumi Kawachi, Etsuji Sajil and Masatoyo Nishizawa. Roles of interferon- α and dendritic cells for inflammatory myopathies. 第 20 回 日本樹状細胞研究会 2010.
4. 河内泉, 柳川香織, 豊島靖子, 佐治越爾, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. リンパ球浸潤形態からみた neuromyelitis optica の脊髄病変. 第 22 回 日本神経免疫学会 2010.
5. 西澤正豊, 河内泉, 柳川香織, 横関明子, 佐治越爾, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均. 髄膜形態からみた neuromyelitis optica の病態形成メカニズムの解析. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 22 年度班会議 2011.
6. 西澤正豊, 佐治越爾, 河内泉, 横関明子, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 高木峰夫. 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. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 22 年度班会議 2011.
7. 河内泉, 柳川香織, 西澤正豊. 多発性硬化症における CD4-CD8- DN T 細胞の特徴 (第 3 報). 第 50 回日本神経学会総会 2009.
8. 横関明子, 河内泉, 西澤正豊. MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎連続 9 症例の臨床的特徴. 第 50 回日本神経学会総会 2009.
9. 柳川香織, 河内泉, 横関明子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正. Limited form of neuromyelitis optica の臨床病理学的特徴. 第 50 回日本神経学会総会 2009.
10. 河内泉, 柳川香織, 西澤正豊. 多発性硬化症における ROR γ t 発現細胞の解析. 第 21 回日本神経免疫学会学術集会 2009.
11. 柳川香織, 河内泉, 横関明子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊. 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. 第 21 回日本神経免疫学会学術集会 2009.
12. Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. A potential plasticity of human IL-17-producing T cells and its reflection on pathogenicity of multiple sclerosis. 第 39 回日本免疫学会学術集会 2009.
13. 西澤正豊, 河内泉, 柳川香織, 佐治越爾, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均. リンパ球浸潤形態からみた neuromyelitis optica の脊髄病変. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 21 年度班会議 2010.
14. 西澤正豊, 佐治越爾, 河内泉, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均. Neuromyelitis optica spectrum disorder の高次脳機能障害. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 21 年度班会議 2010.
15. 横関明子, 河内泉, 柳川香織, 川村邦雄, 横関

学会発表

1. Kawachi I: Humoral and cellular immune responses in neuromyelitis optica. 第 51 回日本神経学会総会, シンポジウム講演 2010.
2. 河内泉, 西澤正豊. 新規 T 細胞系列と多発性硬化症・NMO. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会, モーニングレクチャー講演 2010.

- 明男, 金澤雅人, 西澤正豊. 抗ガングリオシド抗体陽性末梢神経障害を合併した急性散在性脳脊髄炎の2例. 第13回日本神経感染症学会 2008.
16. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症末梢血におけるCD4⁺CD8⁻ DNT細胞のサイトカインプロファイル解析. 第20回日本神経免疫学会学術集会 2008.
17. 荒川博之, 河内泉, 西澤正豊. 腫瘍様変化を呈する多発性硬化症 (MS), 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床的検討. 第20回日本神経免疫学会学術集会 2008.
18. 柳川香織, 河内泉, 徳永純, 他田正義, 菊川公紀, 佐藤晶, 山崎元義, 西澤正豊. 本邦の成人急性散在性脳脊髄炎症例 (ADEM) の検討. 第20回日本神経免疫学会学術集会 2008.
19. 今野卓哉, 河内泉, 荒川武蔵, 西澤正豊. Clinically isolated syndromeと重症筋無力症を併発した胸腺腫の一例. 第20回日本神経免疫学会学術集会 2008.
20. 西澤正豊, 河内泉, 柳川香織. 多発性硬化症におけるROR γ t発現細胞の検討. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成20年度班会議 2009.
21. 西澤正豊, 柳川香織, 河内泉, 横関明子, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均. 視神経炎を伴わないlimited form of neuromyelitis opticaの臨床病理学的特徴. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成20年度班会議 2009.
22. 荒川博之, 河内泉, 豊嶋靖子, 荒川武蔵, 付永娟, 西澤正豊. 腫瘍様変化を呈する多発性硬化症 (MS), 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床的検討. 第49回日本神経学会総会 2008.
23. 河内泉, 西澤正豊. 多発性硬化症におけるCD4-CD8- double-negative T細胞の特徴 (第2報). 第49回日本神経学会総会 2008.
24. 柳川香織, 河内泉, 徳永純, 他田正義, 菊川公紀, 佐藤晶, 山崎元義, 西澤正豊. 本邦の成人急性散在性脳脊髄炎症例 (ADEM) の検討. 第49回日本神経学会総会 2008.
25. Kawachi I, Yanagawa K, Nishizawa M. Phenotypic and functional features of T cells expressing ROR γ t in multiple sclerosis. 第38回日本免疫学会学術集会 2008.
- (2) 海外
口頭発表 (5) 件
原著論文による発表 (5) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (8) 件
- そのうち主なもの
発表論文
1. Kawachi I, Saji E, Toyoshima Y, Dalmau J, Nishizawa M. Treatment-responsive opsoclonus-ataxia associated with ovarian teratoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:581-2.
 2. Tanaka Y, Kimura K, Kawachi I, Inuzuka T. No relapse of neuromyelitis optica during drug-induced B-lymphopenia with hypogammaglobulinemia. *Neurology* 2010; 75:1745-1747.
 3. Saji E, Kawachi I, Nishizawa M. Diagnosis and management of paraneoplastic neurological syndromes. *Brain Nerve* 2010;62:319-330.
 4. Saji E, Toyoshima Y, Yanagawa K, Nishizawa M, Kawachi I. Neuropsychiatric presentation of neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 74 (Suppl. 2):A169.
 5. Kawachi I, Toyoshima Y, Yanagawa K, Saji E, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M. Potential role of cellular immunity in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2010, 228:138.
 - ⑥ Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, Yokoseki A, Arakawa M, Hasegawa A, Ito T, Kojima N, Koike R, Tanaka K, Kosaka T, Tan CF, Kakita A, Okamoto K, Tsujita M, Sakimura K, Takahashi H, Nishizawa M. Pathological and immunological profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-37.
 7. Kawachi I, Kondo T. T lymphocytes: Helpers. *Encyclopedia of Life Science* 2009.
 - ⑧ Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, Nishizawa M, Tanaka K. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2009;211:110-3.
 9. Tani T, Tanaka K, Idezuka J, Nishizawa M. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol.* 2008;196:166-9.
 10. Kawachi I, Nishizawa M. Phenotypic features of T cells expression of ROR γ t in multiple sclerosis. *Clinical Immunol* 2009 (Suppl. S);131:S26.
 11. Kawachi I, Yanagawa K, Nishizawa M. Homogeneity of pathogenesis and heterogeneity of treatment response through long-term courses of neuromyelitis optica. *Multiple sclerosis* 2009 (Suppl. S);15:S154.
 12. Kawachi I, Arakawa M, Yanagawa K, Nishizawa M. The distinct lineage: Double negative T cells expressing IL-17 in multiple sclerosis. *J of Neuroimmunol* 2008;203:163.
 13. Kawachi I, Arakawa M, Yanagawa K, Nishizawa M. Identification of double negative T cells expressing IL-17 in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2008; 14 (Suppl. 1):S130.

学会発表

1. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Etsuji Saji, Akiko Yokoseki, Masatoyo Nishizawa. Potential role of cellular immunity in neuromyelitis optica. Keystone symposia "Genetics, Immunology and Repair in Multiple Sclerosis". Taos, USA. 2011.
 2. Izumi Kawachi, Yasuko Toyoshima, Kaori Yanagawa, Etsuji Saji, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Potential role of cellular immunity in neuromyelitis optica. The 10th International Congress of Neuroimmunology. Sitges (Barcelona), Spain. 2010.
 3. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Etsuji Saji, Masatoyo Nishizawa. Humoral and cellular immunity in neuromyelitis optica. 14th International Congress of Immunology. Kobe, Japan. 2011.
 4. Etsuji Saji, Yasuko Toyoshima, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, and Izumi Kawachi. Neuropsychiatric presentation of neuromyelitis optica spectrum disorders. 62nd. Annual meeting of the American Academy of Neurology. Tronto, Canada. 2010.
 5. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Homogeneity of pathogenesis and heterogeneity of treatment response through long-term courses of neuromyelitis optica. 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Dusseldorf, German. 2009.
 6. Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. Phenotypic features of T cells expressing ROR α in multiple sclerosis. 9th Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS). San Francisco, USA. 2009.
 7. Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. The Distinct Lineage: Double Negative T Cells Expressing IL-17 in MS. Keystone symposia "Multiple sclerosis". Santa Fe, USA. 2009.
 8. Izumi Kawachi, Kaori Yanagawa, Yasuko Toyoshima, Etsuji Saji, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Arika Hasegawa, Takui Ito, Naoyuki Kojima, Ryoko Koike, Keiko Tanaka, Takayuki Kosaka, Chun-Feng Tan, Akiyoshi Kakita, Kouichirou Okamoto, Mika Tsujita, Kenji Sakimura, Hitoshi Takahashi, and Masatoyo Nishizawa. *Pathological and immunological profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. International Symposium New aspects of Neuromyelitis optica (NMO). Awaji, Japan. 2009.
 9. Izumi Kawachi, Musashi Arakawa, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Identification of double negative T cells expressing IL-17 in multiple sclerosis. World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS). Montreal, Canada. 2008.
 10. Izumi Kawachi, Musashi Arakawa, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. The distinct lineage: Double negative T cells expressing IL-17 in multiple sclerosis. The 9th International Congress of Neuroimmunology. Fort Worth, USA. 2008.
 11. Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa. Characterization and function of double negative T (DNT) cells expressing IL-17 in multiple sclerosis (MS). Nature Conference "Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Therapy" (An Emergence and Convergence symposium presented by Nature Medicine, Nature Immunology, and IPSEN). Paris, France. 2008.
8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- (1) 特許取得
なし
 - (2) 実用新案登録
なし
 - (3) その他
なし

1. 研究目的
2. 研究方法
3. 結果・考察
6. 結論

上記について以下のように、各年度で分けて記載する。

【平成 20 年度】

免疫性神経疾患に対する血液浄化療法

目的:血清神経抗体の IgG サブクラスと血漿吸着 (TR350) 療法との関連を検討した。結果: IgG サブクラスと血漿処理量により血清抗体の吸着が変化することを確認した。サブクラスの検討では IgG3 > IgG1 > > IgG2=IgG4 であった。IgG2/4 抗体は TR350 カラムでは吸着できないものと判断した。また、血漿処理量との検討では抗体 IgG3 は 2,000ml, IgG1 では 1,500ml を目安とすべきであることを確認した。結語: 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。(別紙まとめスライド)

【平成 21 年度】

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

目的: LSCL を有する症例において抗 AQP4 抗体 (AQP4 抗体) の有無による臨床的特徴を比較検討した。対象: AQP4 抗体陽性群 21 症例, 陰性群 12 症例, 計 33 症例であった。結果: 性別の検討では両群共に女性に多く、特に陽性群でより多かった。平均発症年齢の検討では両群に差はなかった。年間再発回数の検討では有意差をもって陽性群

に多かった。髄液の細胞数・蛋白の検討では両群に有意差は認めなかった。病巣部位の検討では陽性群では視神経病変を半数に認めるが、陰性群では視神経病変を認めなかった。脳病変の合併では両群に差はなかったが、陽性群では tumefactive lesion を多く認め、陰性群では ovoid lesion を多く認めた。LSCL の分布の検討では両群ともに頸椎・胸椎病変が多かったが、陽性群では Th7/8/9 レベルを含む病巣が多く認めた。AQP4 抗体以外の自己抗体の合併の検討では有意差をもって陽性群において他の自己抗体の検出を多く認めた。その内訳は抗 Thyroglobulin 抗体, 抗甲状腺 Peroxidase 抗体の合併が高かった。結語: AQP4 抗体陽性 LSCL と陰性 LSCL 症例とでは明らかに臨床症候がことなることを確認した。

【平成 22 年度】

MS/NMO に対するステロイドパルス療法と血液浄化療法

目的・方法: 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) を選択した。結果: 1) IVMP 有効性の検討では、CDMS 96% (24/25 例) / NMOsd 40.7% (35/86 例) であった。2) 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。3) 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。結語：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。

(倫理面への配慮)

上記のいずれにおいても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の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。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

各種免疫性神経疾患に対する治療方針のうち、主に増悪期に対する治療として血液浄化療法の有効性、治療メカニズムについて検討・考察し、より効率的な治療方針を確立する。

5. 今後の展望：平成23年度からの3年間の研究課題

5-1. 急性期NMOに対するIAPPとIVMP併用療法(ECT)

NMOsd増悪期症例に対し、早期からの治療としてIAPPとIVMP併用療法 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する。既に4例のNMOにおいてECTを行い、3/4例において著明な神経症候の改善を認め、また血清サイト

カインの検討では、IAPP直後より上昇するIL-10の上昇を抑制することを確認している。

5-2. 視神経炎治療としての血液浄化療法

急性期視神経炎の症例に早期からの治療としてIAPPとIVMP併用療法を施行する。

5-3. 血液浄化療法と血圧低下の検討

免疫性神経疾患の治療として血液浄化療法が施行されるが、疾患急性期の血液浄化療法により急激な血圧の低下を生じ、治療を中止せざるを得ない症例を経験する。この原因として、血漿処理量のin/outのバランス障害が一般的であるが、十分に注意して施行した血液浄化療法でも出現をみとめている。今後この原因を検討し、血液浄化療法はより安全に行えるように検討する。

5-4. 血液浄化療法による体外免疫調節機能の検討

免疫性神経疾患の治療として血液浄化療法が施行されるが、血清神経抗体の推移など報告されているが、T細胞系への調節作用について十分な検討がなされていない。

5-5. 末梢神経疾患における末梢神経抗体の測定

我々は、既に血清抗P2抗体の測定系を確立しているが、その後の症例報告は殆どない。免疫性末梢神経疾患における測定をする。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表	53件
原著論文による発表	03件
それ以外(レビュー等)による発表	27件

そのうち主なもの

発表論文

- 野村 恭一：神経疾患. アフェレシスマニュアル改訂第3版. 2010; 336-362.
- 野村 恭一：主に急性期治療. 第2章 血液浄化療法(アフェレシス). 多発性硬化症治療ガイドライン 2010; 28-40.
- 王子 聡, 野村恭一：エビデンスに基づくアフェレシス療法. 免疫性神経疾患に対するアフェレシス療法. 医学のあゆみ. 2010; 234(13): 1158-1164
- 王子 聡, 野村恭一：免疫性神経疾患 新たな治療戦略に向けて 治療の実際 作用機序と適応・効果・副作用 血液浄化療法. 内科 105 巻 5 号, P828-833. 2010
- 三井隆男, 野村 恭一：味覚と疾患 Guillain-Barre 症候群, Fisher 症候群. Clinical Neuroscience 2010; 28(11): 1268
- 野村恭一：【続 他科医に聞きたいちょっとしたこと】傍腫瘍性辺縁系脳炎に対して免疫抑制療法を施行してもよいか. クリニシアン 56 巻 8 号, 2009, Page860-862
- 三井隆男：【広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査[第7版] その数値をどう読むか】一般検査(尿・髄液・糞便検査を含む) 髄液検査 オリゴクローナル IgG バンド. 日本臨床 2009; 67(8): 183-186
- 三井 隆男：【広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査[第7版] その数値をどう読むか】一般検査(尿・髄液・糞便検査を含む) 髄液検査 髄液中ミエリン塩基性蛋白. 日本臨床 2009; 67(8), 187-189
- 小島 美紀, 野村 恭一：多発性硬化症と NMO, Vita. 2009;26 巻 3 号:40-43
- 王子 聡, 野村 恭一：AQP4 抗体, Vita. 2009;26 巻 3 号:44-46
- 三井 隆男, 野村 恭一：オリゴクローナルバンド, Vita. 2009;26 巻 3 号:47-48
- 吉田 典史, 野村 恭一：NMO の画像診断, Vita. 2009;26 巻 3 号:49-51
- 富岳 亮, 野村 恭一：NMO の治療, Vita. 2009;26 巻 3 号:52-54
- 井口 貴子, 野村 恭一：漢方療法 多発性硬化症と漢方. カレントセラピー, 2009;27 巻 9 号:803-806.
- 伊崎 祥子, 高濱 美里, 野村 恭一ほか：急性出血性直腸潰瘍を呈した脳炎の1例, 東京都医師会雑誌. 2009;62 巻 6 号:717-720
- 野村 恭一：ギラン・バレー症候群の診断・治療(Q&A), 日本医事新報. 2009;4441 号:78-80
- 吉田 典史, 野村 恭一：重症筋無力症. 神経疾患の最新の治療 2009-2011. 南江堂, 2009, 294-298
- 野村 恭一：重症筋無力症. 今日の診断指針 第6版. 2010. 652-655
- 野村 恭一：単純血漿交換・二重膜濾過血漿交換・血漿吸着, 免疫性神経疾患 ギラン・バレー症候群. 腎と透析. 血液浄化法臨床 2009; 441-446.
- 野村 恭一, 佐々木 望, 富岳 亮ほか：原因不明の脳炎・髄膜炎でのパレコウイルス検出とその臨床症状の解析, 埼玉医科大学雑誌. 2008;35 巻 1 号:59-61
- 野村 恭一：血液浄化法の臨床 単純血漿交換・二重膜濾過血漿交換・血漿吸着, 免疫性神経疾患 ギラン・バレー症候群, 腎と透析. 2008;65 巻増刊:441-446
- 井口 貴子, 野村 恭一：重症筋無力症-病態解明と診療の進歩, 重症筋無力症の合併症, Clinical Neuroscience. 2008;26 巻 9

- 号:1004-1006
- 野村 恭一：傍腫瘍性神経症候群 診断と治療の進歩, 傍腫瘍性神経症候群の免疫療法, 日本内科学会雑誌. 2008;97 巻 8 号:1830-1837
- 野村 恭一：急性増悪期の治療と進め方. 多発性硬化症とアフェレンシス. 多発性硬化症の診断と治療. 2008; 151-158.
- 吉田 典史, 三井 隆男, 野村 恭一ほか：Guillain-Barre 症候群の回復期に後天性喉頭軟弱症を呈した 38 歳男性, 末梢神経. 2008;19 巻 1 号:64-70
- 王子 聡, 野村 恭一：内科医のための脳疾患講座, アフェレンシス, Brain Medical. 2008;20 巻 2 号:182-189
- 高濱 美里, 野村 恭一：多発性硬化症の患者さんに対するインフォームド・コンセント, Current Insights in Neurological Science. 2008;16 巻 2 号:12
- 吉田 典史, 吉田 裕, 野村 恭一：日常診療に必要な応急処置 神経痛発作, Medical Practice. 2008;25 巻臨増:27-29
- 三井 隆男, 野村 恭一：脊髄炎とその治療, 脊椎脊髄ジャーナル. 2008;21 巻 6 号:679-686
- 王子 聡, 野村 恭一：多発性硬化症治療研究動向 ステロイド・パルス療法と血液浄化療法の適応, 日本臨床. 2008; 66(6): 1127-1132
- 学会発表**
- 王子 聡, 野村 恭一：「多発性硬化症に対するアフェレンシス」：日本アフェレンシス学会雑誌 29 号 supplement, Page97, 2010.
- 王子 聡, 野村 恭一ほか：NMO に対する免疫吸着療法とステロイド・パルス療法併用による early & aggressive treatment. 日本アフェレンシス学会雑誌 29 号 supplement, P169, 2010.
- 久保田 昭洋, 野村 恭一ほか：免疫性神経疾患に対する免疫吸着療法と二重膜濾過血漿交換療法-血清サイトカイン・酸化ストレスの観点から-. 日本アフェレンシス学会雑誌 29 号 supplement, P168, 2010.
- 成川 真也, 野村 恭一ほか：妊娠中に新型インフルエンザワクチン接種 10 日後に Guillain-Barre 症候群を発症した 41 歳女性例. 第 21 回末梢神経学会.2010
- 王子 聡, 野村 恭一ほか：解離性味覚障害で発症し, 免疫吸着療法が著効したマイコプラズマ感染後 急性失調性多発根神経炎の 1 例.第 21 回末梢神経学会. 2010
- 王子 聡, 野村 恭一ほか：NMO に対する免疫吸着療法とステロイド・パルス療法併用による early & aggressive treatment. 神経治療学 27 巻 3 号, 2010, P450
- 浅野 奏, 野村 恭一ほか：一側中脳背側の出血性梗塞で両側垂直性眼球運動障害を来した MPO-ANCA 陽性の 1 例. 第 56 回三多摩神経疾患懇話会
- 王子 聡, 野村 恭一ほか：当科における重症筋無力症に対する血液浄化療法 146 回の検討 -治療効果, 治療メカニズム, 副作用-. 神経治療学 27 巻 3 号, 2010,P389
- 王子 聡, 野村 恭一ほか：免疫性神経疾患に対する血液浄化療法と血圧低下-出現パターンと疾患特異性-. 第 51 回神経学会総会
- 山里 将瑞, 荒木 信夫ほか：脳内一酸化炭素とヒドロキシラジカル代謝に対する Apocynin の病理学的検討. 第 51 回神経学会総会
- 成川 真也, 野村 恭一ほか：CIDP と筋緊張性