

- ジストロフィーの横隔神経 M 波の検討. 第 51 回神経学会総会
- 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による血圧の低下. 医工学治療 22 巻 Suppl. 2010, P124
- 王子 聡, 野村恭一ほか : In vitro における Tryptophan 吸着カラムによる血清 Interferon- β の吸着性の検討. 日本神経免疫学会学術集会抄録集 22 回, 2010, P89
- 伊崎祥子, 野村恭一ほか : 視床灰白隆起動脈梗塞の主症状として同側の眼瞼下垂を呈した 71 歳女性例. 臨床神経学 50 巻 6 号, 2010, P427
- 福岡卓也, 野村恭一ほか : ステロイド反応性限局性反復性脳炎の 42 歳女性例. 臨床神経学 50 巻 1 号, 2010, P56
- 王子 聡 : 重症筋無力症に対するアフェレシス治療, 日本アフェレシス学会雑誌. 2009;28 巻 Suppl:118
- 久保田昭洋, 野村恭一ほか:重症筋無力症に対する免疫吸着療法の有用性と血清サイトカイン、酸化ストレスの変動, 臨床神経学 49 巻 12 号 Page994
- 山里将瑞, 荒木信夫ほか : 脳虚血・再灌流負荷時の脳内一酸化炭素(NO)とヒドロキシラジカル代謝に対する Apocynin の影響, 第 21 回に本能循環代謝学会総会・大阪
- 伊崎祥子, 野村恭一ほか : 両側の視力低下とうっ血乳頭、両側外転障害を契機に前立腺癌が発見された 74 歳男性例. 臨床神経学 49 巻 10 号, 2009,P676
- 伊崎祥子, 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 62 巻 6 号 Page717-720
- 原 渉, 野村恭一ほか : 前立腺癌治療中に高トリグリセリド血症に伴う著明な脳循環不全を呈し LDL 吸着療法が有効であった 1 例, 神経治療学 26 巻 3 号 Page379
- 成川真也, 野村恭一 : CIDP 発症 8 年後に IgG- κ 型 M 蛋白血症を認めた 40 歳男性. 末梢神経 20 巻 2 号, 2009, Page201-202.
- 成川真也, 野村恭一 : 慢性炎症性多発神経炎における横隔神経 M 波の検討. 臨床神経学 49 巻 12 号, 2009, P990
- 小島 美紀, 野村 恭一ほか : clinical comparison of patients with LSCLs with and without anti-AQP4 antibody. 国際シンポジウム 視神経脊髄炎(NMO)の新たな展開, 2009 淡路島.
- 小島 美紀, 野村 恭一ほか : LSCL を有する症例における抗 AQP4 抗体の有無による臨床的比較, 臨床神経学 49 巻 12 号, 2009, P1116
- 久保田昭洋, 野村恭一ほか : 重症筋無力症に対する免疫吸着療法の有用性と血清サイトカイン、酸化ストレスの変動. 臨床神経学 49 巻 12 号, 2009,P994
- 大貫学, 吉田典史, 野村恭一ほか : Parkinson 病における生活習慣指導効果の検討. 臨床神経学 49 巻 12 号, 2009, P1019
- 野村 恭一 : 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法-免疫吸着療法による最新治療, 日本アフェレシス学会雑誌. 2009;28 巻 Suppl:29
- 田島 孝士,野村 恭一ほか : 脳梗塞急性期の血漿 Pentraxin3 (PTX3)濃度の検討, stroke 2009;2009;プログラム集:61
- 伊崎 祥子, 野村 恭一ほか : QuantiFERON と FDG-PET が診断と病勢の評価に有用と考えられた結核性髄膜炎・結核腫の 1 例, 神経治療学. 2009;26 巻 3 号:410
- 一色 亜美, 野村 恭一ほか : 心不全を合併

- した neutral lipid storage disease with myopathy の一例, Circulation Journal. 2009;73 卷 Suppl.II:988
- 三井 隆男, 野村 恭一ほか : 免疫性末梢神経疾患における横隔神経 M 波の臨床的検討, 神経免疫学. 2009;17 卷 1 号:94
- 松屋 合敏, 野村 恭一ほか : 抗 AQP4 抗体陽性多発性硬化症における抗原特異的 T 細胞性免疫応答, 神経免疫学. 2009;17 卷 1 号:44
- 野村恭一, 小島美紀ほか : 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, 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業: 免疫性神経疾患に関する調査研究班. 平成 21 年度報告書.
- 小川智也, 野村恭一ほか : アフェレシス治療におけるバスキュラーアクセス(VA)を再考する. 日本アフェレシス学会雑誌 27 号 supplement, Page107, 2008.
- 王子 聡, 三井隆男, 野村恭一ほか : 免疫性神経疾患に対する IAPP 療法の血漿処理量と IgG サブクラス. 日本アフェレシス学会雑誌 27 号 supplement, 2008, Page131
- 吉田典史, 野村恭一ほか : LH-RH 誘導体投与後に著明な高トリグリセリド血症を呈し、脳梗塞を発症した 71 歳男性例. 臨床神経学 49 卷 9 号, P604
- 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における血圧の低下, 日本アフェレシス学会雑誌. 2007;26 卷 Suppl3:109
- 三井 隆男, 野村 恭一ほか : AIDP および CIDP における横隔神経 M 波の臨床的検討, 末梢神経. 2008;19 卷 2 号:511-515
- 王子 聡, 野村 恭一ほか : AQP4 抗体陽性神経症候群に対する血液浄化療法の有効性と抗体除去能, 臨床神経学. 2008;48 卷 12 号:1218
- 松屋 合敏, 野村 恭一ほか : 抗 AQP4 抗体陽性多発性硬化症における抗原特異的 T 細胞性免疫応答, 臨床神経学. 2008;48 卷 12 号:1216
- 大貫 学, 野村 恭一ほか : 認知機能と VSRAD による画像評価の追跡調査, 臨床神経学. 2008;48 卷 12 号:1216
- 原 渉, 野村 恭一ほか : 一過性に舌咽・迷走神経麻痺を呈した 4 例の臨床的検討, 臨床神経学. 2008;48 卷 12 号:1152
- 高濱 美里, 野村 恭一ほか : Parkinson 病における栄養管理・食習慣指導の効果の検討, 日本健康医学会雑誌. 2008;17 卷 3 号:68-69
- 大貫 学, 野村 恭一ほか : エピジェネティクス概念の秘める可能性への提言, 日本健康医学会雑誌. 2008;17 卷 3 号:44-45
- 田島 孝士, 野村 恭一ほか : 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法における血圧の低下, 神経治療学. 2008;25 卷 3 号:324
- 高濱 美里, 野村 恭一ほか : 抗 MuSK 抗体陽性 MG 症例に対する各種免疫療法の検討, 神経治療学. 2008;25 卷 3 号:319
- 富岳 亮, 野村 恭一ほか : 全身型重症筋無力症における cyclosporin の早期投与の試み, 神経治療学. 2008;25 卷 3 号:315
- 小川 智也, 野村 恭一ほか : 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法中の血圧低下に関する検討, 日本透析医学会雑誌. 2008;41 卷 Suppl.1:605
- 富岳 亮, 野村 恭一ほか : タクロリムスの併用により抗 AQP4 抗体価の低下と再発抑制を認めた NMO の 1 例, 神経免疫学.

2008;16 卷 1 号:131

松屋 合歓, 野村 恭一ほか : 抗 AQP4 抗体陽性多発性硬化症で AQP4 と PLP95-116 に対する T 細胞性免疫応答を認める症例, 神経免疫学. 2008;16 卷 1 号:57

井口 貴子, 野村 恭一ほか : LSCL を有しステロイド治療抵抗性 MS に対する免疫吸着療法 抗 AQP4 抗体と IgG サブクラス, 神経免疫学. 2008;16 卷 1 号:53

野村 恭一, 王子 聡ほか : 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. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班(吉良班), 平成 20 年度報告書.

2) 海外

口頭発表 8 件

原著論文による発表 1 件

それ以外 (レビュー等) による発表なし

そのうち主なもの

論文発表 なし

学会発表

S. Ohji, K.Nomura, et.al. Early & Aggressive treatment with IAPP & IVMP combination therapy for NMO. Clinical efficacy of combined therapy & serum IL-10. 10th International Congress of Neuroimmunology

Tajima T, Nomura K, et al. Plasma concentration of Pentraxin3 (PTX3) in acute cerebral infarction, cerebral blood flow&metabolism 2009.2009

Yamazato.M, Nomura K, et al. Is There any uncoupling of NOS during cerebral ischemia and reperfusion?(No production, hydroxyl radical metabolism in mice), cerebral blood flow & metabolism 2009.2009

Ohji S, Nomura K. Efficacy of IAPP therapy for steroid resistance Multiple sclerosis and serum cytokines, ECTRIMS 2007. 2007.

Nomura K. Immunotherapy for paraneoplastic neurological syndromes, Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2008 Aug;97(8):1830-7

Ohkuma A, Nomura K, et al. Distal lipid storage myopathy due to PNPLA2 mutation, Neuromuscul Disord. 2008 Aug;18(8):671-4

Ohji S, Nomura K. The indication of steroid pulse therapy and apheresis therapy for multiple sclerosis, Nippon Rinsho. 2008 Jun;66(6):1127-32.

Nomura K. Immunoglobulin therapy for neurologic diseases, Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2007 Sep 10;96(9):2046-53

Nomura K .Introducing the therapeutic apheresis in the neurological disorders, Japanese journal of apheresis.2007 Mar;Vol26sup2:99

8. 知的所有権の出願・取得状況

なし

研究分担者：所属施設 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）

氏 名 原 寿 郎

1. 研究目的

International pediatric MS Study Group による定義案に基づいて、小児脱髄性疾患の全国疫学調査を実施し、日本における患者数の把握、臨床的特徴や画像的特徴を明らかにし、日本成人患者、海外小児患者との違いを明らかにする。

2. 研究方法

対象：平成 17 年 1 月 1 日～平成 19 年 12 月 31 日に全国の小児科を標榜する病院 (950 施設) を受診した小児脱髄性疾患患者
方法：患者数調査(一次調査)を行い、その後、調査票を用いて臨床像に関する調査(二次調査)を行った。二次調査では、発症年齢、性、臨床症候、検査所見、MRI 所見、治療、予後を調査した。

(倫理面への配慮)

本調査研究を開始するにあたっては、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得た (20-64 号)。

3. 研究結果および考察

(1) 患者数

一次調査では 950 施設中 701 施設から回答を得た (回答率 73.8%)。二次調査では、調査票を送付した 177 施設中 134 施設から回答を得た (回答率 75.7%)。最終

的に、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 72 例、再発 ADEM (RDEM) 2 例、多相性 ADEM (MDEM) 7 例、視神経脊髄炎 (NMO) 10 例、Clinically isolated syndrome (CIS) 39 例、多発性硬化症 (MS) 58 例、脊髄炎 11 例、視神経炎 (ON) 11 例が集積された。我が国の ADEM 罹患率は 0.8 人/10 万人年と推定され、ドイツ(0.08 人/10 万人年)、カナダ(0.2 人/10 万人年)より高かった。ドイツやカナダからの小児脱髄性疾患の報告と比較すると、我が国では、小児脱髄性疾患全体に占める ADEM の比率が高い傾向にあり、ADEM 発症に遺伝・環境要因が関与することが示唆された。

(2) ADEM と MS の臨床像の相違

ADEM と MS を比較すると、男児の割合(65.3% vs 34.5%、 $p=0.0007$)、平均発症年齢(5.7 歳 vs 8.3 歳、 $p<0.0001$)であった。初回脱髄事象時の症候の比較では、脳症症状 (93% vs 7%、 $p<0.0001$)、視力低下 (11.3% vs 52.6%、 $p<0.0001$)、歩行障害 (57.8% vs 26.3%、 $p=0.0006$)、排尿障害 (22.5% vs 5.3%、 $p=0.0062$) であった。MRI で視神経病変を示す割合は(4.5% vs 40.8%、 $p<0.0001$)であった。

ADEM 患者が MS 患者と比較して脳症症状を示す割合が高かったことは、

ADEM の広範な炎症を反映していると考えられる。また、初回脱髄事象において ADEM で MS に比べて視力低下を示す割合が有意に少なかったことは、今後両者の鑑別を行う上で重要な指標となりうると考えられた。

(3)小児 MS の臨床的特徴

平均発症年齢は 8.3 歳、男女比は 1:1.9 だった。平均観察期間は 6.2 年であり、96% が RRMS であり、平均 Expanded Disability Status Scale (EDSS) は 1.1 だった。臨床症候として、けいれんを 44.8%、視力低下を 71.9%に認めた。頭部 MRI では皮質下白質病変を 75.5%に認め、Barkhof 基準陽性率は 33.3%だった。日本成人 MS 同様に女性の割合が高かった。日本成人 MS 患者と比較すると、臨床症候では視力低下を示す割合が高い傾向にあり (71.9% vs 56.1%)、横断性脊髄炎徴候を示す割合は低かった (0% vs 27.4%)。頭部 MRI では脳室周囲病変を示す割合は低く (36.7% vs 62.3%)、皮質下白質病変の割合は高かった (75.5% vs 38.5%)。海外小児 MS 患者と比べると、臨床症候として、けいれん (44.8% vs 6~15%)、視力低下 (71.9% vs 13~35%)を示す割合が高かった。頭部 MRI では脳室周囲病変の割合は低かった (36.7% vs 65%)。また、Barkhof 基準陽性率も有意に低く (33.3% vs 76%)、日本では成人 MS 患者の陽性率 (45.3%)も海外小児 MS 患者 (76%)、海外成人 MS 患者 (82%)と比べて低くなっていた。

我が国の小児 MS 患者が日本成人 MS

患者と比べけいれんを示す割合が高く、頭部 MRI で脳室周囲病変が少なく、皮質下白質病変が多かったのは、脳の構造上の未熟性が関与する可能性がある。また、海外小児 MS 患者と比較すると、けいれんの割合が高く、MRI の Barkhof 基準陽性率が低くなっていた。日本人小児 MS でけいれんの割合が高かったのは、病変分布の違いや人種間のけいれん感受性の差に基づくと想定される。MRI で Barkhof 基準陽性率が低かったのは、日本人成人 MS 患者でも低いことから、遺伝・環境要因が関与すると考えられた。

4.研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国の小児脱髄性疾患の患者数や臨床像が明らかとなり、臨床の現場で有益な情報を提供するとともに、成人患者・海外小児患者との相違を明らかにすることにより、脱髄性疾患の病態解明の端緒を開いた。

5.今後の展望

近年海外から提唱された、小児 MS の MRI 診断基準が、我が国の小児 MS でも適用できるかどうか、詳細に検討する。

また、小児の NMO の臨床像についても詳細に検討を行う。

6.結論

1) International pediatric MS Study Group による定義案に基づいて、小児脱髄性疾患

の全国疫学調査を実施し、日本における患者数の把握、臨床的特徴や画像的特徴を明らかにした。

2) 我が国の ADEM 罹患率は 0.8 人/10 万人年と推定され、海外小児患者と比べて、日本小児では全脱髄性疾患患者に占める ADEM の割合が高かった。

3) 我が国の ADEM と小児 MS の臨床的特徴を比較し、臨床症候や MRI 病変分布で異なった特徴が認められた。

4) 我が国の小児 MS を日本人成人 MS、海外小児 MS と比較した。日本人小児 MS も成人 MS 同様女児の割合が高かったが、臨床症候や MRI 病変分布、Barkhof 基準陽性率で成人、海外小児と異なった特徴が認められた。

参考文献

1. Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F; Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr.* 2007 May;166:405-12.

2. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Shah N, Sebire G, Meaney B, Dilenge ME, Lortie A, Whiting S, Doja A, Levin S, MacDonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Guimond C, Cooper P, Grand'Maison F, Baird JB, Bhan V, Bar-Or A.; Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology.*

2009 ;72:232-9.

3. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, Murakami Y, Shimono M, Nagamitsu S, Masuzaki M, Amamoto M, Kondo R, Uozumi T, Aibe M, Gondo K, Hanai T, Hirose S, Matsuishi T, Shirahata A, Mitsudome A, Hara T; Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev.* 2010 ;32:454-62.

4. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K, Ochi H, Matsuoka T; Research Committee of Neuroimmunological Diseases ;Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler.* 2009 ;15:159-73.

5. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, Banwell BL; MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72:961-7.

7.研究発表

1) 国内

口頭発表 (33)件
原著論文による発表 (4)件
それ以外(レビュー等)による発表(13)件

そのうち主なもの

論文発表

1. 山口 結, 吉良龍太郎, 原寿郎:我が国における小児急性散在性脳脊髄炎、多

発性硬化症の現状.脳と発達 2010 ;
42: 227-229.

2. 鳥巢浩幸、原 寿郎: 多発性硬化症と急性散在性脳脊髄炎. 小児科 2010 ;
51 : 1775-1785.

学会発表

1. 鳥巢浩幸、石垣景子、皆川公夫、久保田雅也、玉井浩、平林伸一、愛波秀男、市山高志、夏目淳、浜野晋一郎、水口雅、岡明、前垣義弘、吉川秀人、原寿郎 : 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症患者の全国疫学調査 - 臨床的特徴について -.第 52 回日本小児神経学会総会. 福岡, 2010
2. 山口結, 石垣景子, 皆川公夫, 久保田雅也, 玉井浩, 平林伸一, 愛波秀男, 市山高志, 夏目淳, 浜野晋一郎, 水口雅, 岡明, 前垣義弘, 吉川秀人, 原寿郎 : 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の全国疫学調査 -1 次調査結果-.第 52 回日本小児神経学会総会. 福岡, 2010.
3. 鳥巢浩幸、花井敏男、泉 達郎、岡崎富男、水口 雅、前垣義弘、田角 勝、平林伸一、池澤 誠、高橋幸利、疋田敏之、浜野晋一郎、市山高志、神山 潤、原寿郎 : 日本人急性散在性脳脊髄炎患者における多発性硬化症感受性遺伝子の検討.第 51 回日本小児神経学会. 米子, 2009.

2) 海外

- 口頭発表 (11)件
原著論文による発表 (31)件
それ以外(レビュー等)による発表(0)件

そのうち主なもの

論文発表

1. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, Murakami Y, Shimono M, Nagamitsu S, Masuzaki M, Amamoto M, Kondo R, Uozumi T, Aibe M, Gondo K, Hanai T, Hirose S, Matsuishi T, Shirahata A, Mitsudome A, and Hara T: Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010; 32: 454-462.
2. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuvara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 2010; 127: 411-419.
3. Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T: Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia* 2009; 50:761-767.
4. Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R,

Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, Sanefuji M, Yukaya N, Hara T : Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. J Neurovirol 2008;14:486-91.

学会発表

1. Hara T : Clinical features and rapid diagnosis of IRAK4/MyD88 deficiencies. The 4th Workshop of Asian Hematology, Bangkok, Thailand, 2009.
2. Hara T, Takada H : NEMO mutation as a cause of familial occurrence of female Behcet's disease patients. XX International Congress of Genetics, Berlin, Germany, 2008.

8. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案登録

なし

(3) その他

なし

研究分担者：名古屋市立大学医学研究科腫瘍・免疫外科
藤井義敬

胸腺、胸腺腫と重症筋無力症の関連に関する、基礎的、臨床的研究

1. 研究目的

重症筋無力症は抗アセチルコリン受容体抗体によって引き起こされる自己免疫疾患である。他の自己免疫疾患にみられない特徴として重症筋無力症には胸腺の胚中心や胸腺腫といった胸腺の異常が高率にみられ、免疫の中心臓器としての胸腺と重症筋無力症の関わりが注目される。特に胸腺髄質は AIRE による臓器特異的な抗原発現によりアセチルコリンリセプターなどの自己抗原に対する寛容を T 細胞に賦与する重要な機能を担っている。このような胸腺の異常を背景として重症筋無力症特に抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型に対しては胸腺摘出術がひろく行われているが胸腺摘出術が効果をもつメカニズム、手術が重症筋無力症の症状や抗アセチルコリン受容体抗体にもたらす影響についてはいぜん不明の点が多い。われわれは胸腺における T 細胞分化のメカニズム、胸腺腫における遺伝子異常などを検索することにより基礎的な観点から重症筋無力症との関連性をさぐるとともに、臨床的に胸腺摘出術、胸腺腫摘出と重症筋無力症との関連について検討した。また抗アセチルコリン受容体抗体の胎盤を通じての移入によっておきる新生児重症筋無力症について、受動免疫モデルとしての重症筋無力症の解析を行った。

2. 研究方法

胸腺における T 細胞分化については正常マウス、 $\gamma\delta$ T 細胞受容体欠損マウス胸腺をもちいて RANKL の有無により胸腺髄質の成長に差があるかどうかを RANKL の強制発現の方法を用いて検討した。胸腺腫におけ

る遺伝子異常の検索には人胸腺腫組織より抽出した genomic DNA を用いて Kras、EGFR 遺伝子の変異を RTPCR direct sequencing 法により検討した。胸腺腫合併重症筋無力症患者の胸腺腫摘出術前後の抗アセチルコリン受容体抗体を RIA 法にて測定し臨床因子との関連を含めて検討した。抗アセチルコリン受容体抗体陽性の女性重症筋無力症患者が出産するさいに新生児の臍帯血より採血して抗アセチルコリン受容体抗体を測定、母体の抗アセチルコリン受容体抗体やその重症筋無力症の症状との関連を検討した。ヒト材料を用いた研究は名古屋市立大学医学研究科および名古屋市立大学病院の IRB による審査をへて書面による同意を得て行った。

3. 研究結果および考察

胸腺髄質形成には正の選択を受けた T 細胞に発現される RANKL が必須であることが分かった。このように正の選択を受けた細胞はその後アセチルコリンリセプターなどの自己抗原に対する寛容を胸腺髄質で与えられるが、その髄質の発達には RANKL が必須であることが分かったことは、この髄質の機能不全であり、胸腺腫における重症筋無力症との高頻度な合併に何らかの関連を持つと思われる。

胸腺腫においては Kras および EGFR の変異は見られなかった。一方胸腺癌では 1 例で Kras の変異が見られた。

胸腺摘出術後に抗アセチルコリン受容体抗体価が上昇する例について検討したところ、手術侵襲によるサイトカインの上昇により抗アセチルコリン受容体抗体上昇およ

び症状の悪化がもたらされている可能性が示唆された。重症筋無力症患者における術後の管理にとって重要な所見である。

抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症の女性患者において妊娠中は抗アセチルコリン受容体抗体が低下し、出産後抗アセチルコリン受容体抗体が上昇した。胎児には母体抗アセチルコリン受容体抗体抗体価の10%から100%の抗アセチルコリン受容体抗体が見られたが、一過性新生児重症筋無力症は見られなかった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

自己抗原に対する寛容がT細胞に賦与される胸腺髄質の発達に必須な因子が明らかになったことは胸腺と重症筋無力症の関連をさらに研究をすすめる上で重要な知見である。一方KrasやEGFRの変異が胸腺腫でみられないことは胸腺腫の発生および重症筋無力症の合併との関連には腫瘍発生に関わる他の遺伝子やあるいは胸腺腫における別な機能が関わっている可能性がある。重症筋無力症の術後の抗アセチルコリン受容体抗体上昇に手術侵襲が関与しているという治験は重症筋無力症の管理に携わる多くの医師にとって重要な情報である。重症筋無力症女性患者の妊娠、出産にともなう抗アセチルコリン受容体抗体の変動に一定の傾向が見られることは重症筋無力症患者の妊娠出産にあたり担当医師における正しい注意喚起のために重要である。

5. 今後の展望

臨床で得られた知見を実験室にFeedbackし(Bed to bench)その意味付けを行っていく。

6. 結論

重症筋無力症における術前後、女性患者の

出産前後の抗アセチルコリン受容体抗体変動、胸腺腫の遺伝子異常、胸腺におけるT細胞分化について研究を行い、今後の研究および患者管理に役立つ知見を得た。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	5件
原著論文による発表	0件
それ以外による発表	1件

そのうち主なもの

論文発表

1. 正岡昭、藤井義敬. 呼吸器外科学, 南山堂, 2009.

学会発表

1. 彦坂雄、新田剛、藤井義敬他. 正の選択によって胸腺細胞に発言するRANKLを介した胸腺髄質形成. 第28回日本胸腺研究会、福岡、2009.
2. 矢野智紀、佐々木秀文、雪上晴弘他. 横隔神経浸潤をともなうIII期胸腺腫に対する神経合併説所と神経温存の検討, 第28回日本胸腺研究会, 福岡, 2009.
3. 矢野智紀、佐々木秀文、横山智輝他. I,II期胸腺腫、奇形種、重症筋無力症に対する手術法の検討. 第27回日本胸腺研究会, 埼玉, 2008.

(2) 海外

口頭発表	0件
原著論文による発表	8件
それ以外による発表	1件

そのうち主なもの

論文発表

1. Fujii Y. Published guidelines for management of thymoma. Thorac Surg Clin. 2010;21:125-9.

2. Yano M, Sasaki H, Yukiue H, et al.
Thymoma with dissemination: efficacy of macroscopic total resection of disseminated nodules. *World J Surg* 2009;33: 1425-1431.
3. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I, et al.
The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity*. 2008;29:438-50.
4. Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al.
Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 56:143-50.
5. Suzuki E, Kobayashi Y, Yano M, Fujii Y.
Infrequent and low AIRE expression in thymoma: Difference in AIRE expression among WHO subtypes does not correlate with association of MG. *Autoimmunity* 2008;41:377-382.
6. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al.
Postthymectomy myasthenia gravis: Relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Annals of Thoracic Surgery* 2008;86: 941-945

学会発表 なし

8. 知的所有権の出願・取得状況
なし

分担研究者:所属施設 東北大学大学院医学系研究科
多発性硬化症治療学寄附講座

氏名 藤原一男

1. 研究目的
視神経脊髄炎(NMO)は、重症でしばしば両側性の視神経炎と横断性脊髄炎を呈する炎症性中枢神経疾患であり、抗アクアポリン 4(AQP4)抗体が診断上有用なバイオマーカーである。我々は NMO の特異な病態であるアストロサイトパチーについて検討した。
2. 研究方法
 - a)AQP4 抗体の病原性に関する実験的研究
一次培養ヒトアストロサイトに、AQP4 抗体陽性 NMO 患者から抽出した IgG や補体を添加し、免疫組織学的変化・細胞障害を検討した。また MBP 反応性 T 細胞による Transfer EAE に AQP4 抗体陽性 NMO 患者から抽出した IgG を投与し、病理学的解析を行った。
 - b)髄液アストロサイト障害マーカーの検討
急性期の NMO、MS、ADEM、正常対照群における、髄液中の GFAP・S100B・MBP・Neurofilament-H (NF-H) を、ELISA 法により測定し、臨床・画像・髄液所見や重症度 (EDSS) との相関関係を検討した。
 - c) NMO の剖検標本を用いて AQP4、MBP、GFAP、Ig、C9neo の発現を免疫組織学的に検討した。
(倫理面への配慮)
被験者には本研究の目的と内容について説明して同意を得た。
3. 研究結果および考察
 - a)一次培養アストロサイトの培養液中に精製 AQP4 抗体を添加すると、アストロサイトの足突起が縮小した。AQP4 は、AQP4 抗体のみによって細胞膜上の発現が低下した。AQP4 抗体添加後補体を添加すると、細胞質と核は膨化し、一部の細胞は破裂した。また Transfer EAE に AQP4 抗体陽性 NMO 患者から抽出した IgG を投与すると、脊髄では小血管周囲に免疫グロブリンや補体が沈着し、その周囲では AQP4、GFAP の染色性が消失した。これは NMO の早期病変に酷似していた。
 - b)NMO における髄液中 GFAP 濃度(2476±8815 ng/ml)は、MS(0.8±0.4ng/ml)、正常対照(0.7±0.5ng/ml)と比較して有意に極めて高く、ADEM と比較しても高かった。S100B も同様の傾向だったが、GFAP に比べて軽度だった。NMO の急性期の髄液 GFAP 値の上昇は、治療により急速に正常化するが、髄液 MBP 値の上昇は GFAP と比較して遷延した。また髄液 GFAP 値は、重症度 EDSS や脊髄病変長と正の強い相関が認められたほか、6ヵ月後の EDSS とも相関が認められるなど臨床的意義が示唆された。
 - c) 急性期には、小血管周囲に Ig や活性化補体が沈着し、広範な AQP4 と GFAP の発現低下がみられたが、MBP 陽性の髄鞘は比較的保たれていた。病変境界域では細胞体の肥大と変性が著明で、足突起の退縮や beading など clasmatodendrosis(突起崩壊)がみられた。
4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義
AQP4 抗体の NMO の病態への関与が明らかになり、治療法の開発に重要な示唆を与える知見である。また NMO はアストロサイトが破壊される疾患であり、髄液 GFAP は NMO 再発時のアストロサイト傷害のバイオマーカーとして利用されることが期待される。
5. 今後の展望
AQP4 を標的とするアストロサイトパチーの病態解明と治療法の開発が NMO の今後の課題である。
6. 結論
NMO は脱髄疾患である MS と異なるアストロサイトパチーという疾患概念であることが明らかになった。

7. 研究発表

1) 国内

- 口頭発表 (85) 件
原著論文による発表 (2) 件
それ以外 (レビューなど) の発表 (34) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 藤原一男、三須建郎、高橋俊幸、中島一郎、糸山泰人. アクアポリン4抗体と視神経脊髄炎(NMO). 神経内科 69:367-371, 2008.
2. 清水優子、藤原一男、久保幸子、三須建郎、富澤雄二、横山和正、高橋利幸、服部信孝、糸山泰人、内山真一郎. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液ミエリン塩基性蛋白(MBP). 医学と薬学 64:281-286, 2010.
3. 福與なおみ、高橋利幸、萩野谷和裕、植松 貢、土屋 滋、藤原一男. 小児期発症の抗アクアポリン4抗体陽性症例の臨床像. 脳と発達 (印刷中)

学会発表

1. 藤原一男. 疾患分類と NMO の免疫病態におけるアクアポリン4抗体の意義. シンポジウム III アクアポリン4と多発性硬化症 第20回日本神経免疫学会学術集会、新潟、2008.
2. 藤原一男. 我が国における多発性硬化症の治療戦略. イブニングセミナー7 第50回日本神経学会総会、仙台、2009.
3. 藤原一男. 視神経脊髄炎(NMO): 基礎と臨床. Review Talk 「神経免疫と臨床免疫: 現在の到達点」, 第24回日本神経免疫学会学術集会、東京、2010.

2) 海外

- 口頭発表 (40) 件
原著論文による発表 (15) 件
それ以外 (レビューなど) の発表 (2) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: an MRI study. J Neurol, 255:163-170, 2008.
2. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4

antibody: a herald of acute exacerbations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79:1075-1078, 2008.

3. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked Increase of CSF GFAP in neuromyelitis optica an astrocytic damage marker. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 80:575-577, 2009.
4. Nishiyama S, Ito T, Misu T, Takahashi T, Kikuchi A, Suzuki N, Jin K, Aoki M, Fujihara K, Itoyama Y. A case of NMO seropositive for aquaporin-4-antibody over 10 years before the onset. Neurology, 72:1960-1961, 2009.
5. Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, Adzemovic M, Bauer J, Berger T, Fujihara K, Itoyama Y, Lassmann H. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. Ann Neurol, 66:630-643, 2009.
6. Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, Misu T, Konohana S, Okumura T, Takahashi H, Kameya S, Yamaki K, Kumagai T, Fujihara K, Itoyama Y. Three cases of neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. Neurology, 74:1543-1545, 2010.
7. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far severer than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. Neurology 75:208-216, 2010.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria . Ann Neurol (in press)

学会発表

1. Fujihara K. MS Variant: NMO. Teaching course: Treatment options for MS, World Congress of Neurology 2009, Bangkok, 2009.
2. Fujihara K. Neuromyelitis optica (NMO): Astrocytic damage in its pathogenesis. European Charcot Foundation 2009, Lisbon, 2009.
8. 知的所有権の取得、出願状況 なし

分担研究者：金沢医科大学神経内科学
松井 真

1. 研究目的

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患である。自己免疫機序が想定され、急性期・慢性期ともに免疫修飾や免疫抑制療法が行われるが、必ずしも満足の行くものではない。そこで EAE で有効性が既に報告されている Na⁺チャネル阻害薬であるフェニトイン (PHT) について、至適用量と投与経路を検討し、併せて効果発現機序の免疫学的側面を解析した。

一方、視神経脊髄炎 (NMO) の病因・病態については、いまだ議論が尽きない。そこで、抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体の病的意義を明らかにするための動物実験を行うとともに、MS および NMO 患者において、再発時の髄液の免疫動態を解析することで中枢神経内に進行しつつある炎症の病態に差異があるか否かを解析した。

2. 研究方法

EAE：C57BL/6J♀7週齢マウスにミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 35-55 を CFA とともに腰背部に皮下注射し、当日と2日後に、PTX を2回腹腔内注射することで作製した。PHT はEAE感作後 day12 より週3回隔日投与を施行した。0.25, 0.5, 1.0mg で行った用量決定実験の結果、経口投与は0.5mg、腹腔内投与は1.0mg が最も有効であったため、両者の投与方法を採用し、Day 30 で中止した後も Day 43 まで観察した。病理学的解析は、急性期の Day 15 および病極期に近い Day 22 に、麻酔下にマウスを屠殺し、腰髄膨大部の HE 染色を行った。PHT 治療前、治療中、中止後の各点においてマウス末梢血と脾細胞を採取し、制御性 T 細胞 (Treg) を中心にフローサイトメトリー解析を行った。

AQP4 解析：AQP4 細胞外各ドメインの3カ所のアミノ酸をそれぞれ置換したヒト、マウス、ラットの AQP4 cDNA ベクターを構築して HEK293 細胞にトランスフェクトし、AQP4 抗体の結合効率を比較検討した。また、マウス、ラットを、

抗 AQP4 抗体が血液脳関門を通過しうる条件下で受動・能動免疫を行い、神経系の組織学的検討を行った。

MS vs. NMO：活動期の MS 患者 15 名と NMO 患者 7 名について、急性期治療が行われる前に採取した末梢血および髄液リンパ球を対象とし、フローサイトメトリー解析を行った。

(倫理面での配慮)

個人情報保護に配慮してデータの匿名化を行い解析した。また動物実験では、金沢医科大学実験動物取り扱い規定を遵守した。

3. 研究結果および考察

PHT は、経口よりも腹腔内投与で EAE 症状をより効率よく改善し、軽症マウス脊髄の細胞浸潤は抑制されていた。また、軽症化には Treg の増加が関与していることが判明した。12.5mg/kg の経口投与でも十分に効果があることが確認された。

一方、実際の MS における視神経・脊髄病巣の形成には、髄液中に増加する B 細胞および CD4 陽性ヘルパー T 細胞亜分画が関与している可能性が示唆された。NMO における中枢神経内免疫応答の特徴は見出せなかったが、血清中の抗 AQP4 抗体の認識部位は E loop に存在することが判明した。動物モデルで抗 AQP4 抗体単独での神経障害の可否を検討したが、組織学的には炎症なく、また AQP4 の脱落も認められなかった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

PHT は、MS 急性期における有用な補助治療の候補薬剤となる可能性が示唆された。国際的に MS 診療の改善に大きく寄与する可能性がある。

5. 今後の展望

MS と NMO の病態機序の差異の解明には、さらに多様な側面から解析することが必要である。

6. 結論

MS の新規治療薬の候補として PHT の至適用量を確認した。抗 AQP4 抗体は E loop を認識しているが単独での病的意義は明らかにできなかった。

7. 研究発表

1) 国内

- 口頭発表 (17) 件
- 原著論文による発表 (0) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (5) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 松井 真: 多発性硬化症 臨床疫学 . カレントセラピー 2009;27:13-16.
2. 権藤雄一郎, 松井 真: EB ウイルス感染と急性散在性脳脊髄炎. 神経内科 2009;71:31-35.
3. 松井 真: 多発性硬化症 病型と治療選択. 日本臨床 2008;66:1112-1116.
4. 松井 真: 髄液検査. Clinical Neuroscience 2008;26:749-751.
5. 松井 真: 多発性硬化症の病態はどこまでわかったか? 臨床神経 2008;48:849-852.

学会発表

1. 松井真他: 多発性硬化症および視神経脊髄炎再発時の免疫動態は異なるか? 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010
2. 長山成美, 荒谷信一, 羽柴奈穂美, 稲田紘之, 松井真: 抗てんかん薬 (フェニトイン) による EAE 急性期治療における病理学および免疫学的検討. 第 22 回日本神経免疫学会, 東京, 2010
3. 田中恵子, 松井真, 山田光則, 田中正美: 抗 AQP4 抗体による病態モデル作製の試み. 第 22 回日本神経免疫学会, 東京, 2010
4. 松井真他: 中枢神経感染症における末梢血および髄液中 Treg 存在率の測定法の確立とその臨床的意義. 第 50 回日本神経学会, 仙台, 2009
5. 荒谷信一, 稲田紘之, 中西恵美, 長山成美, 松井真, 錫村明生: 抗てんかん薬 (フェニトイン) による実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) 急性期治療の試み. 第 21 回日本神経免疫学会, 大阪, 2009

2) 海外

- 口頭発表 (2) 件
- 原著論文による発表 (2) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (1) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Hashiba N, Nagayama S, Araya S-i, Inada H, Sonobe Y, Suzumura A, Matsui M: Phenytoin at optimum doses ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via modulation of immunoregulatory cells. J Neuroimmunol 2011 (doi:10.1016/j.jneuroim.2010.12.006).
2. Matsui M, Tahara M, Tanaka M, Tanaka K, Matsui M, Konishi T: CD8+CD11a^{high} cells decreased in multiple sclerosis but not in neuromyelitis optica. Eur Neurol 2010; 63: 159-163.
3. Matsui M: Multiple sclerosis immunology for clinicians. Neurology Asia 2008; 13: 195-198.

学会発表

1. Matsui M, Hashiba N, Araya S-i, Inada H, Nagayama S, Tanaka K, Konishi T: Differences in cellular immunity associated with active disease in patients with MS and NMO. The 10th International Congress of Neuroimmunology. Sitges, Spain 2010
 2. Matsui M, Araya S, Kitagawa Y, Nakata M: Percentage of regulatory T cells used to monitor inflammation in the central nervous system in comparison to systemic circulation in neurological patients with infection and multiple sclerosis. The 9th International Congress of Neuroimmunology. Fort Worth, Texas, U.S.A. 2008
8. 知的所有権の出願・取得状況
該当するものなし

研究分担者：国立病院機構長崎川棚医療センター
松尾秀徳

1. 研究目的

- 1) ニコチン作動性アセチルコリン受容体 (nAChR) の α サブユニットの MIR に対する対するモノクローナル抗体 (mAb35) が神経筋伝達に及ぼす作用について検討した。
- 2) 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性多発性硬化症 (MS) / 視神経脊髄炎 (NMO) の病態における抗原特異的 T 細胞の免疫応答を解析した。
- 3) NMO の病態が抗 AQP4 抗体により発症するメカニズムは、いまだ完全に明らかではない。今回、われわれは抗 AQP4 抗体陽性の NMO 患者 IgG を用いることによって NMO の動物モデルを作製することを試みた。
- 4) 重症筋無力症 (MG) の免疫調節療法の要否・選択は疾患のメカニズムを考慮して中・長期的戦略に基づいて行われるべきであると考えられるが、実際の免疫調節療法は各医療機関によってかなり異なっている。今回われわれは、本邦での抗 AChR 抗体陽性の MG の胸腺摘除術および術前・術後の治療方針の実態を調査した。

2. 研究方法

- 1) 50 μ g または 100 μ g の mAb35 を BKT0 マウスへ静注し、40-48 時間後に横隔膜神経筋標本を作成し微小電極記録を行った。コントロールとして正常成人から得られた 10mg の IgG を投与し同様の記録を行った。
- 2) 抗 AQP4 抗体陽性寛解期 NMO 患者 7 名及び対照として寛解期 MS 患者 5 名と健康人 7 名より分離した末梢血単核球 (PBMC) を用いて、2 日間の未刺激培養後、AQP4 由来の 28 のオーバーラッピングペプチドまたはその混合物 (AQP-M)、さらにミエリン抗原由来のペプチド 6 種のいずれかを用いて 4 時間刺激培養し、CD4+T 細胞表面の CD69 の発現頻度を解析した。
- 3) Lewis ラットにフロイント完全アジュヴァント (CFA) を投与後、百日咳菌毒素 (PTX) を腹腔内に 2 回 (同時および 48 時間後) 注射することで血液脳関門 (BBB) の破壊し、PTX 初回注射より 5 日後および 6 日後に IgG 各 40mg (計 80mg) の passive transfer (腹腔内注射) を行った。用いた IgG は健康ヒト血清 IgG 群、NMO 患者血清より精製した抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG 群で、それぞれの群で passive transfer 後より実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) スコアの評価と体重測定を行い、さらに、脳および脊髄の病理学的変化 (H.E. 染色、GFAP および IgG による免疫組織化学) を検討した。
また、Activated MBP-sensitized lymphocytes の

passive transfer を行い、EAE を惹起したラットに対し、第 5 日目に臨床症状が出現し始めるのを確認し、第 7 日目に IgG を尾静脈より注射した。用いた IgG は健康ヒト血清 IgG 群 (3 匹)、NMO 患者血清より精製した抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG 群 (3 匹) で、それぞれの群で passive transfer 後より EAE スコアの評価と体重測定を行い、比較した。さらに passive transfer 後 14 日に両群のラットの脳および脊髄の病理学的変化 (H.E. 染色、GFAP および IgG による免疫組織化学) を検討した。

- 4) 2010 年 9 月 1 日～2011 年 1 月 6 日の期間に、日本神経学会 (633 施設) および日本胸腺研究会 (364 施設) 所属の医師に調査票を郵送し、医師の所属する医療機関における AChR 抗体陽性全身型 MG の治療方針の回答を得た。

胸腺腫非合併例を発症年齢に応じ①若年群 (発症年齢 10-39 歳)、②中年群 (同 40-69 歳)、③高齢群 (同 70 歳以上) に分け、④胸腺腫合併群をふくめた全 4 群に関し、それぞれ胸腺治療の有無および手術法、そして術前・術直後～3 カ月の免疫調節治療について各施設の治療方針の第一選択、第二選択の回答を集計した。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は、動物愛護の観点より当施設の実験動物取り扱い規定を遵守して行われた。ヒトを対象とした研究では、研究についての説明を行い採血・血液提供などについて文書での同意を得た。また、個人情報の管理・保護には十分に留意した。各々の研究は国立病院機構長崎川棚医療センターの倫理委員会で審議され、承認を得て実施した。

3. 研究結果および考察

- 1) 50 μ g と 100 μ g の mAb35 は MEPP 振幅を低下させるとともに EPP quantal content (m) を低下させた。低下の割合は投与量に依存しており、50 μ g よりも 100 μ g で強かった。

nAChR は神経筋接合部において主に筋肉側に存在するが神経側にも存在している。mAb35 投与によって MEPP 振幅が低下しており筋肉側の nAChR が阻害されていると考えられる。また m が低下していることから、神経側の nAChR が阻害されてアセチルコリン (ACh) 遊離が減少した可能性が考えられる。

- 2) NMO 群では AQP91-110、AQP11-30 とその混合物により

CD4+T 細胞の活性化が惹起され、抗原特異的に T 細胞性免疫応答が亢進していた。MS 群では PLP95-116 により CD4+T 細胞の活性化がより強く認められ、NMO 群と標的抗原が異なることが示唆された。

- 3) 今回の検討では PTX によって BBB を破壊した系および passive EAE 誘導した系で、抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG の passive transfer を行ったが、いずれも臨床症状、病理学的変化を呈さず、その病原性を証明することはできなかった。その理由としては①BBB の破壊が十分でない、②ヒト由来の抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG はラットでは補体介在性の免疫反応を惹起し得ない、③抗 AQP4 抗体には病原性を発現する条件がある、などの可能性が考えられた。
- 4) 胸腺摘除術は①②群の 92.2-93.4%で、③群の 57.7%で選択され、そのうち鏡視下手術は 18.4-30.0%を占めていた。④群では正中切開による拡大胸腺摘除術が 82.9%で選択される一方、鏡視下手術を第一選択とするものが 9.3%あった。

胸腺摘除術前の免疫調節療法の第一選択では、経口ステロイドが全群の 45.9-48.7%で第一選択の治療法とされる一方、「治療しない」が 36.0-39.1%で選択され、一定の方針なしは全群で 9.7-10.5%を占めた。経口ステロイドの内訳では、全群で高用量 PSL が 16.7-21.1%、中用量が 22.4-26.2%、低用量は①②で 2.1-2.6%、③④で 4.9-5.0%にのぼった。免疫抑制剤および IVIG を単独で選択するという回答はなかった。胸腺摘除前治療の第二選択では経口ステロイドが全 4 群の 49.7-56.0%で選択され、高用量 PSL は 10.6-13.9%、中用量 PSL は 25.0-29.2%、低用量 PSL は 11.1-15.4%を占めた。

胸腺摘除術直後〜3ヵ月後の免疫調節療法の第一選択では、経口ステロイドが全群の 70.1-72.8%、「治療しない」が 9.8-10.5%で選択された。高用量 PSL は①②④の 32.1-33.1%で選択され、高齢発症の③においても 27.1%にのぼった。中用量 PSL および低用量 PSL はそれぞれ 31.7-35.7%、5.3-7.2%で選択された。免疫抑制剤の単独使用は全群の 0.9-2.6%にとどまった。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- 1) mAb35 は筋肉側の nAChR を阻害するとともに神経刺激に対する ACh 遊離を低下させて神経筋伝達を阻害すると考えられる。
- 2) NMO で AQP4 分子に対する T 細胞性免疫応答が初めて同定され、MS とは異なる抗原を標的としていることが明らかになった
- 3) 抗 AQP4 抗体を含む患者 IgG の移入による動物モデルが

数件報告されており、これらとの異同を検討することで発症や再発の原因が解明できる可能性がある。

- 4) 抗 AChR 抗体陽性 MG では各施設で多様な免疫調節療法が行われていることが明らかとなった。選択される治療法は施設により差があり、標準的治療方針を定めるには各治療群の長期予後も検討して考える必要がある。

5. 今後の展望

NMO については発症・再発のメカニズム、細胞性免疫の役割について検討を進める。MG については治療法と予後の関係、特に初期の免疫抑制療法と予後について検討を行う必要がある。

6. 結論

- 1) mAb35 は筋肉側の nAChR を阻害するとともに神経刺激に対する ACh 遊離を低下させて神経筋伝達を阻害する。
- 2) NMO で AQP4 分子に対する T 細胞性免疫応答が初めて同定した。
- 3) CFA/PTX によって BBB を破壊したのみで、抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG の passive transfer を行ったが、この方法では臨床症状、病理学的変化を呈さず、その病原性を証明することはできなかった。
- 4) 本邦で行われている AChR 抗体陽性 MG に対する胸腺治療および術前後の免疫調節治療は施設により異なり、標準的治療が確立されているとはいえない。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (7) 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 (7) 件

そのうち主なもの

発表論文

福留隆泰, 松尾秀徳, 本村政勝. 抗 MuSK 抗体と発症機序. *Clinical Neuroscience* 26, 974-975. 2008

松尾秀徳. 免疫関連療法の新しい展開. 血漿交換療法. *神経治療学* 25, 681-684. 2008

松尾秀徳. ギラン・バレー症候群の治療. *医学のあゆみ* 226, 161-164. 2008

松尾秀徳. 選択的リンパ球除去. 腎と透析 65, 700-703. 2008

松尾秀徳. 多発性硬化症の治療 ①: 急性期・増悪期の対処. *Current Insight in Neurological Science* 16, 12. 2008

中根俊成, 松尾秀徳. 多発性硬化症一病態解明と治療戦略の最前線 (NMO を含めて): 急性増悪期の治療. *Current Therapy* 27: 793-7, 2009

福留隆泰, 松尾秀徳, 本村政勝. 微小電極法を用いた MuSK-MG 発症機序の検討. 臨床神経生理学 37:49-55, 2009
本村政勝, 松尾秀徳. 免疫性神経疾患-新たな治療戦略に向けて《神経筋接合部における自己免疫疾患》重症筋無力症の発症機序 内科 105:807-11, 2010.

学会発表

1. 松屋合敏, 近藤誉之, 野村恭一, 溝田貴光, 田中恵子, 松尾秀徳: 抗アクアポリン抗体陽性多発性硬化症における標的抗原と T 細胞性免疫応答. 第 49 回日本神経学会総会 2008. 5.
1. 松尾秀徳. 免疫関連療法の新しい展開. 血漿交換療法 第 26 回日本神経治療学会総会. 2008. 6. 26
3. 宮崎禎一郎, 近藤誉之, 後藤公文, 中根俊成, 松尾秀徳: アフェレシス治療とヘルペスウイルス感染症. 第 29 回日本アフェレシス学会学術集会 2008. 11. 22
4. 福留隆泰, 微小電極法を用いた MuSK-MG 発症機序の検討 -AChE との関連性について-. 第 38 回日本臨床神経生理学会 2008. 11. 13
5. 松屋合敏, 近藤誉之, 野村恭一, 田中恵子, 松尾秀徳: 抗 AQP4 抗体陽性多発性硬化症における抗原特異的 T 細胞性免疫応答. 第 21 回日本神経免疫学会学術集会 2009. 3. 12

(2) 海外

口頭発表 (2) 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 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

Mizota T, Fujita-Kambara C, Matsuya N, Hamasaki S, Fukudome T, Goto H, Nakane S, Kondo T, Matsuo H. Effect of dietary fatty acid composition on Th1/Th2 polarization in lymphocytes. JPEN J Parenter Enterol Nutr 33: 390-6, 2009

学会発表

Kondo T, Komori M, Tomimoto H, Tanaka M, Tanaka K, Takahashi R, Matsuo H, Saida T. HLA class II association with multiple sclerosis and its related disorder. 9th ISNI (Fort Worth, Texas)
Matsuya N, Komori M, Nomura K, Matsuo H, Kondo T. Increased T cell immunity against aquaporin-4 in neuromyelitis optica. 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2009.9.9-12.

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

研究分担者 水澤英洋

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学

1. 研究目的

非腫瘍性の免疫性小脳疾患（以下、免疫性小脳疾患）は、治療可能な疾患群であり、早期の診断・治療が望まれる。そこで、免疫性小脳疾患における運動制御破綻の特徴と、シナプスレベルでの機能障害の有無を検討することで、その病態を明らかにすることを目的とする。

2. 研究方法

臨床研究：免疫性小脳疾患（橋本脳症、抗GAD抗体陽性小脳失調症、抗グリアジン抗体陽性失調症）を対象とした全国調査を行い、その頻度を傍腫瘍性小脳疾患と比較した。さらに、MRIで観察されない小脳委縮が、Voxel-based morphometry法、Z-scoreを用いたSPECT法によって、観察されるかどうかを検討した。

生理学的な研究：行動レベルの解析と、ラットを用いた神経回路・シナプスレベルでの解析を行った。行動レベルの解析では、指標追跡運動を課題として与え、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た。同時に、ラット小脳スライス標本を用いたパッチクランプ法を活用して、患者髄液のシナプス伝達に対する作用を検討した。

3. 研究結果

臨床研究

全国調査では、免疫性小脳疾患は傍腫瘍性免疫性小脳疾患と、ほぼ同じ頻度であることが明らかになった。また、MRI

で観察されない小脳委縮が、Voxel-based morphometry法、Z-scoreを用いたSPECT法によって、明瞭に観察された。

生理学的な研究

脊髄小脳変性症では消失する小脳フィードフォワード制御が、免疫性小脳疾患においては、不正確ではあるものの保たれており、これは、症状の重症度では説明出来なかった。

髄液の小脳シナプス伝達に対する作用は、抗グリアジン抗体陽性髄液では確認されなかったが、橋本脳症6症例の中の1症例の髄液が、プルキンエ細胞への興奮性シナプス伝達を阻害し、グルタミン酸の放出を低下させた。

以上の結果は、免疫性小脳疾患の病態は多様であり、少なくとも一部の症例においては、シナプス伝達の機能障害により、運動失調が生じている可能性を示唆する。

（倫理面での配慮：東京医科大学、日本医科大学の倫理委員会で承認を得ている。）

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究で活用した運動制御方式を推定する行動解析法は、生理学的に新しく開発された計測法であり（論文投稿中）、さらに、スライスパッチクランプ法も、臨床的にまだ十分に活用されていない。従って、本研究は全く新しい方法論を用いて機能解析を行ったものであり、神経

回路レベルで病態を明らかにすることが可能となった。

さらに、今回の結果は、免疫性小脳疾患の早期診断ならびに、免疫抑性療法を行う根拠となるものである。

5. 今後の展望

今後、1) 症例数を重ねて、臨床症状と生理学的特徴との対応をつけること、さらに、2) 髄液中のどの物質がグルタミン酸の放出を抑制するのか分子レベルでの検討を行う予定である。

6. 結論

非腫瘍性の自己免疫性小脳疾患の一部においては、小脳シナプス伝達が阻害され、運動失調が生じている。

7. 研究発表

原著論文 10 件

Nanri K, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Ishiko T, Saito H, Otsuka T, Mitoma H, Koizumi K: Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody-positive cerebellar ataxia. *Inter Med*2009; 48: 783-790.

Nanri K, Koizumi K, Mitoma H, Taguchi T, Takeguchi M, Ishioka T, Otsuka T, Nishioka H, Mizusawa H: Classification of cerebellar atrophy using Voxel-based morphometry and SPECT with an easy Z-score imaging system. *Inter Med* 2010; 49: 535-541

Irioka T, Akaza M, Nakao K, Kanouti T, Yokota T, Mizusawa H. Chiasmatic optic neuritis following mumps parotitis.

J Neurol 2007 (On line)

Takahashi M, Tsunemi T, Miyayosi T, Mizusawa H. Reversible central neurogenic hyperventilation in an awake patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 1763-1764

Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. Reversibility of cerebellar GABAergic synapse impairment induced anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J. Neurol. Sci.* 2008; 271 186-190

半田 寛、 笠井 昭吾、 徳田 均、 喜入 晶子、 大河内 康実、 関口 輝彦、 富満弘之、 水澤英洋、 叶内 匡、 栢森 高、 猪狩 亨、 江石 義信 重症筋無力症と自己免疫性甲状腺疾患とを同時合併したサルコイドーシスの 1 例 *日本胸部臨床* 2008; 67 (6) 516-522

Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, Yokota O, Sasaki A, Bhunchet E, Arai T, Akiyama H, Kamoshita M, Kotera M, Mizusawa H. An autopsy case of chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV): Distribution of central nervous system (CNS) lesions. *J. Neurol. Sci.* 2008; 275 170-177

Yokote H, Miyake S, J Ludovic Croxford, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T. NKT Cell-Dependent Amelioration of a Mouse Model of Multiple Sclerosis by Altering Gut Flora. *The American Journal of Pathology.*