

III. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

28. 第4次 HAM 全国疫学調査 (2009 年)
29. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)発症関連遺伝子の網羅的解析
30. HAM/TSP 患者における HTLV-1 の細胞間伝播
31. HAM の病態に単球系細胞が関与している

IV. 重症筋無力症 (MG)

32. 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
33. 重症筋無力症患者胸腺におけるハッサル小体の役割
34. 重症筋無力症と関連疾患における病態解明と治療方法の改善
35. MG における甲状腺エコー検査の有用性について
36. 重症筋無力症患者の出産
37. AChR Main immunogenic region(MIR)阻害抗体は結合抗体より MG の病態を反映する
38. AChR の MIR に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の検討
39. 横紋筋細胞(RD)を用いた免疫沈降法

V. ギラン・バレー症候群 (GBS), フィッシャー症候群 (MFS)

40. Guillain-Barré 症候群(GBS)について
41. カンピロバクターとギラン・バレー症候群(GBS)
42. 糖脂質複合体抗体と GBS
43. 一側上肢に発症した神経原性筋萎縮症例に、治療に反応する特発性腕神経叢炎が高率に含まれる

VI. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP), 多巣性運動ニューロパチー (MMN)

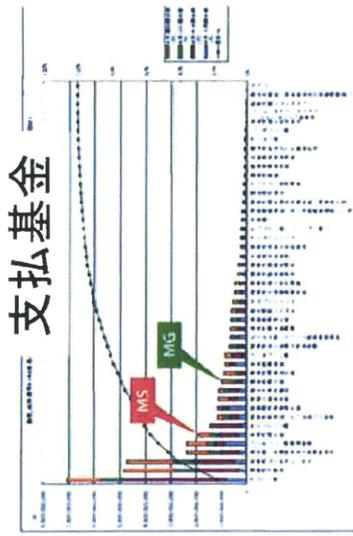
44. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)の遺伝子発現解析からみた治療反応性
45. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者における末梢神経の拡散テンソル画像を用いた検討
46. 多巣性運動ニューロパチーの全国疫学調査
47. POEMS 症候群では血清 IL-12 が異常に増加している

VII. 筋炎

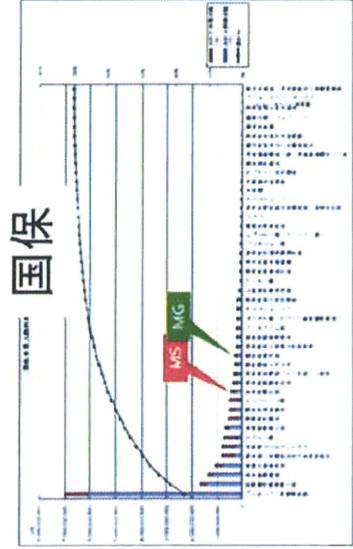
48. 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎
49. 封入体筋炎の針筋電図
50. CIDP と脛骨神経 SEP
51. 悪性腫瘍を伴う炎症性筋疾患におけるケモカインの発現

免疫性神経疾患における医療費の問題

厚生労働省「高齢者の生活費」調査報告書（平成27年11月～27年12月）（注）

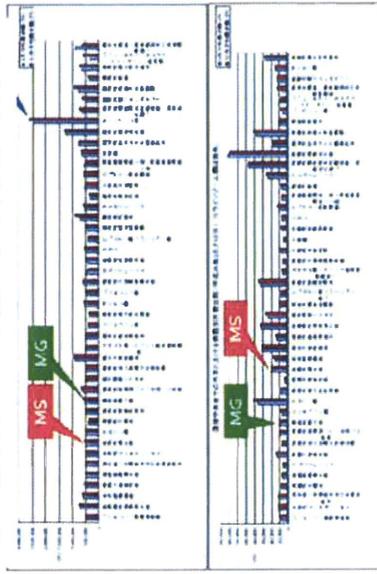


厚生労働省「高齢者の生活費」調査報告書（平成27年11月～27年12月）（注）



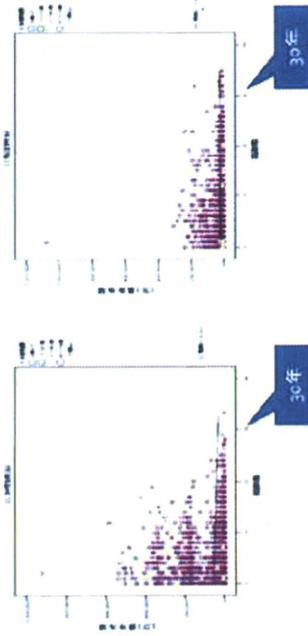
特定疾患治療研究事業
対象45疾患において、多
発性硬化症(MS)や重症
筋無力症(MG)は上位の
疾患

疾患別平均請求額（国保）

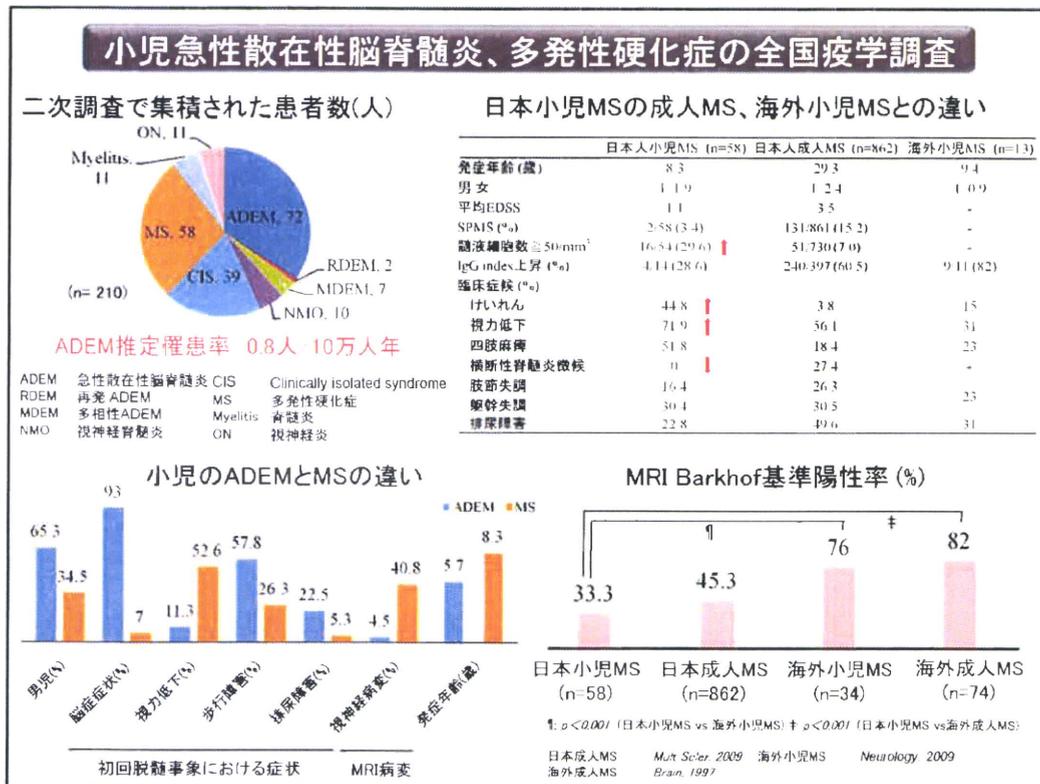


ライゾーム病のように高額新規治療が出てきた場合、
長期にわたって負担を生じる

発症から30年
以上の経過
の方も医療費
はかわらない



難病患者は慢性進行性であり、生涯にわたって治療費のみならず、
就職や結婚、世代間介護の問題など社会的側面からも経済的困窮
に陥りやすい状況にあるため、特段の対応が必要



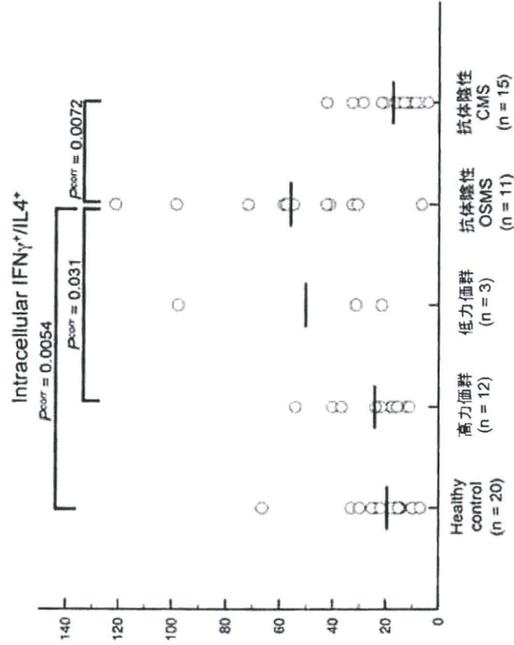
解 説

- 1) 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症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同様女性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。

抗AQP4抗体価と臨床像の相関

	R	P
発症年齢(年)	-0.3040	0.0533
罹病期間(年)	0.2039	0.2010
EDSS スコア	0.1013	0.5287
Progression index	-0.2294	0.1491
再発回数	0.3497	0.0250
視神経炎の再発回数	0.3609	0.0204
年間再発率	0.2374	0.1350
脊髄病変の最大長	-0.0211	0.8958

EDSS = Expanded Disability Status Scale of Kurtzke.



抗AQP4抗体産生の背景

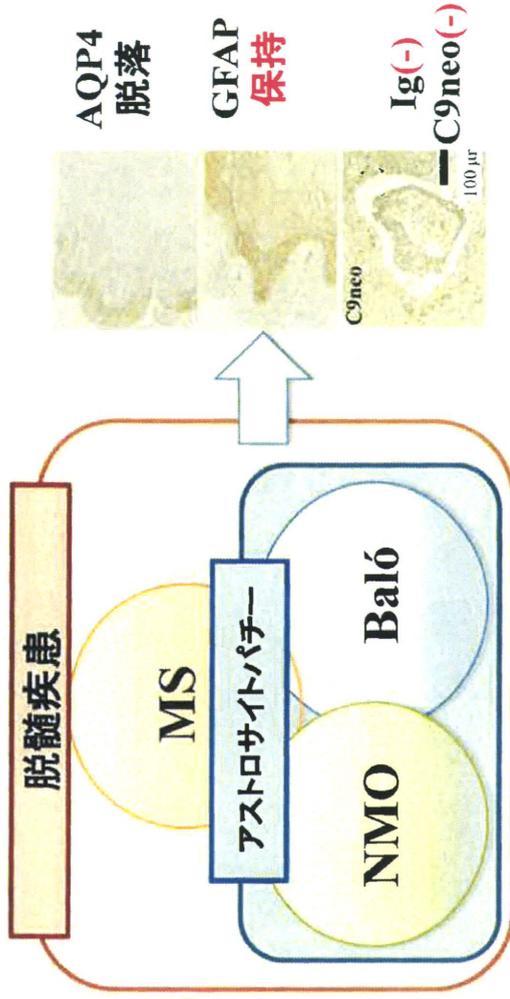
- 再発を繰り返すことによる affinity maturation
- Th1→Th2 shift

遺伝学的背景

- Non-NMO MS群, NMO/NMOSD群の両群に対し, HLA-DRB1*09は共通して疾患抑制的

病理学的背景

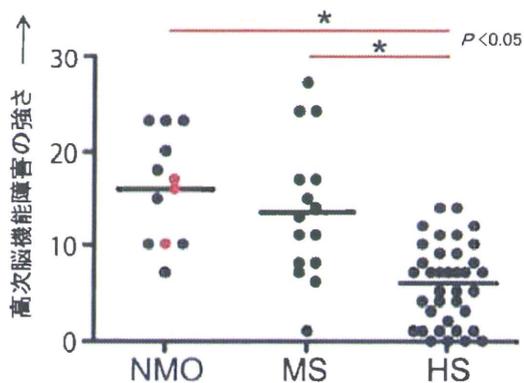
- MS, NMO, Baló病に共通するアストロサイトパチー



MS, NMO, Baló病には共通する病態があり, サイトカインバランス, 抗AQP4抗体はその臨床像を修飾している。

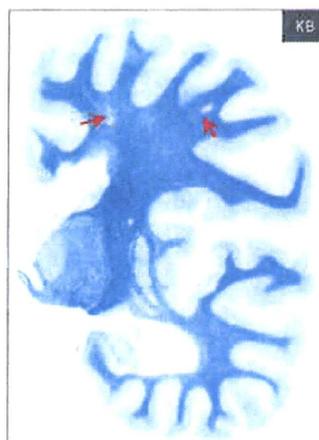
Neuromyelitis opticaでは 早期から高次脳機能障害が出現する

Rao's Brief Repeatable Battery
of Neuropsychological Testsを
使用した高次脳機能評価



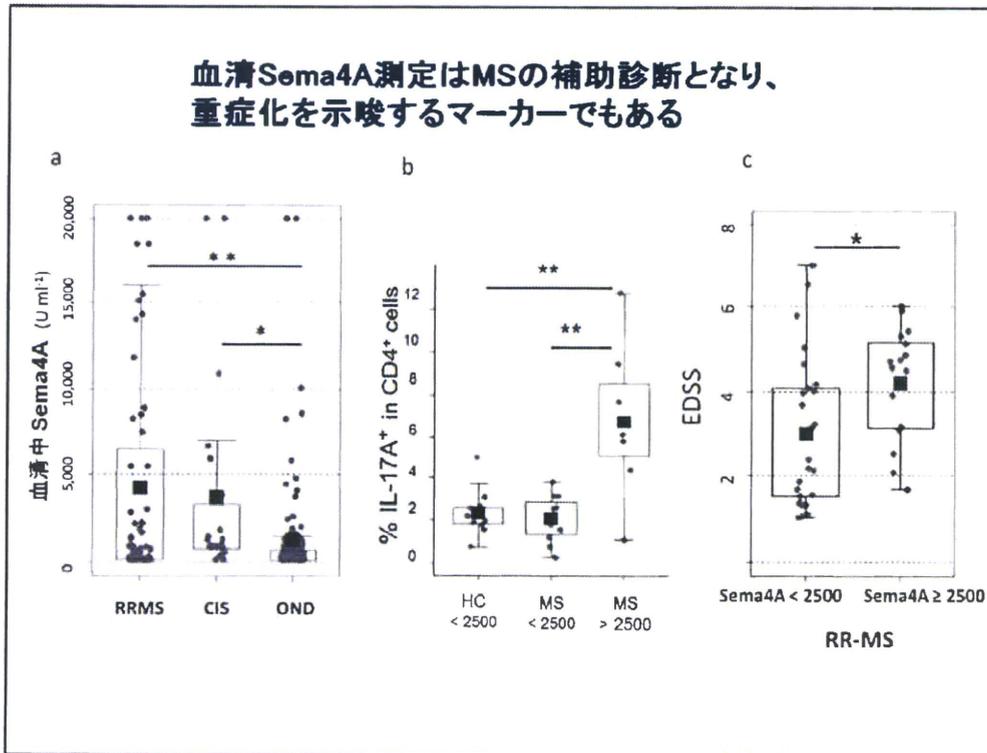
NMO	neuromyelitis optica
●	Limited form
●	Definite form
MS	multiple sclerosis
HS	healthy subjects

高次脳機能障害を認めた
NMO大脳病理



大脳皮質・白質での
炎症性脱髄病変は著しくない

Neuromyelitis opticaには
炎症性脱髄とは異なる形式で
大脳に神経変成機転が存在するのか？



- a. ELISAによる血清Sema4A測定はMS、CISの補助診断法となる
- b. Sema4A高値MS群ではTh17偏倚がみとめられる
- c. Sema4A高値MS群は重症化傾向がみとめられる

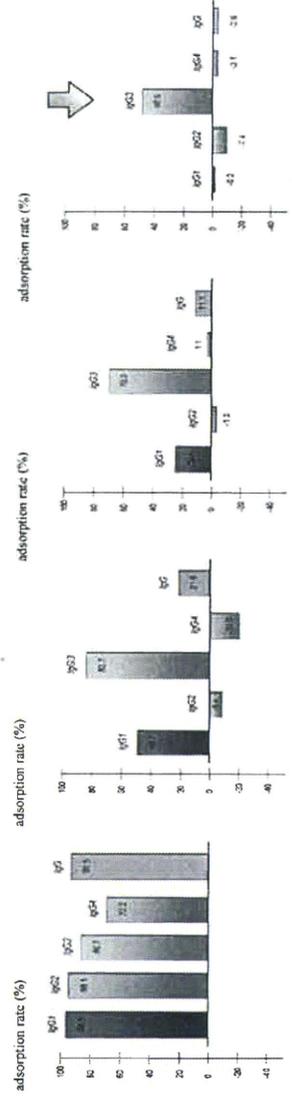
免疫吸着療法の各血漿処理量とIgGサブクラスの吸着能

表1. 免疫性神経疾患における自己抗体とIgGサブクラス

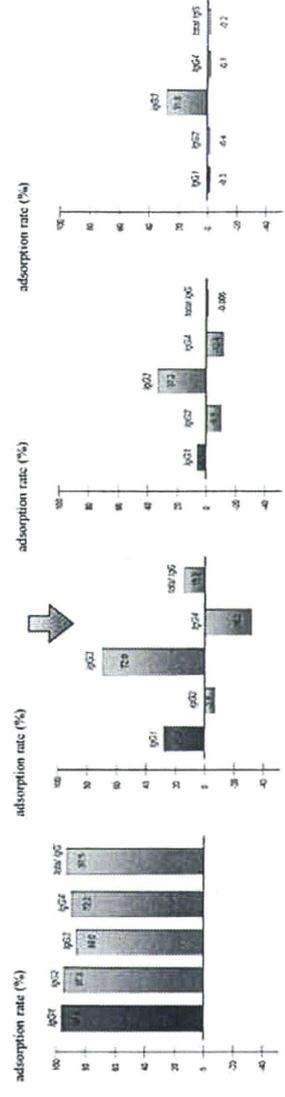
疾患	自己抗体	IgGサブクラス
Guillain-Barré syndrome (GBS)	GM1	IgG 1, 3
	GQ1b	IgG 3
	GT1a	IgG 1, 3
	LM1	IgG 3
Myasthenia gravis (MG)	Ach-R	IgG 1, 3
	MuSK	IgG 4
Multiple sclerosis (MS)	MBP	IgG 1, 3
	MOG	IgG 1, 3
Neuromyelitis optica (NMO)	AQP4	IgG 1

処理量 500ml 処理量 1,000ml 処理量 1,500ml 処理量 2,000ml

Ach受容体抗体陽性 MG (< IgG1,3)



MuSK 抗体陽性 MG (< IgG4)



<解説>

- ・ 免疫性神経疾患に関する自己抗体は、異なるIgGサブクラス(IgGs)に属する(表1)。
- ・ 免疫吸着療法のIgGsの吸着率は、血漿処理量によって異なる。IgG1; 1500ml, IgG2 2000ml, IgG3 2000ml, IgG4 500ml (図1)
- ・ 関与する自己抗体のIgGsに合わせた血漿処理量を設定する必要がある。

図1.トリプトファンカラムを使用した免疫吸着療法の各血漿処理量とIgGサブクラスの吸着能

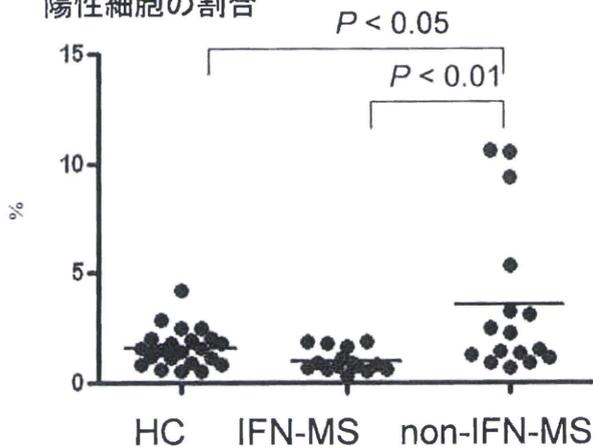
Ex) Ach受容体抗体陽性MGでは、Ach-R抗体は主にIgG3に属するため血漿処理量は2,000ml以上に設定。

NMOでは、AQP4抗体はIgG1に属するため血漿処理量は1,500mlに設定 など

多発性硬化症の病態におけるB細胞免疫の検討

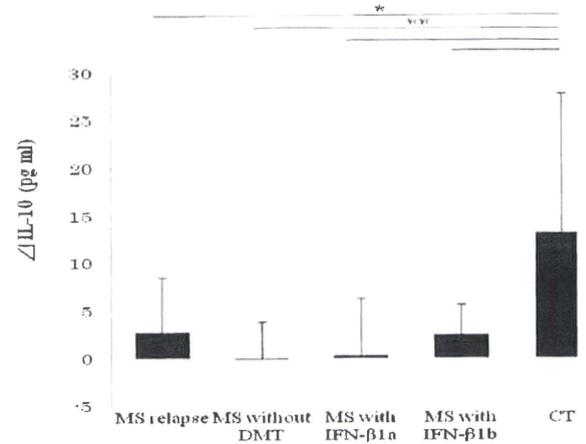
1

CD27 negative naïve B細胞におけるCCR5陽性細胞の割合

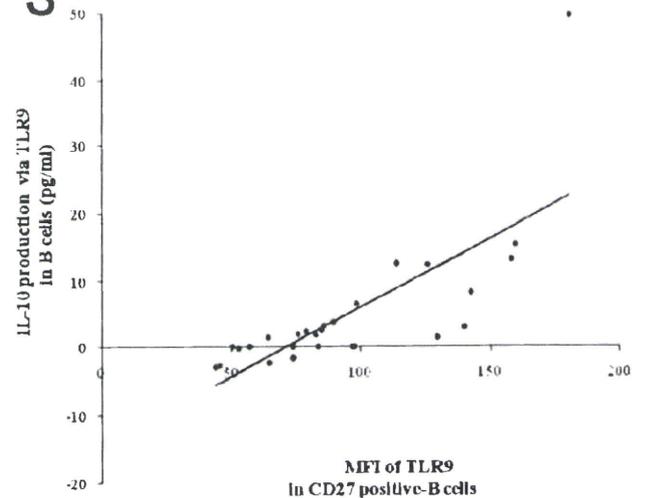


2

TLR刺激によるB細胞からのIL-10産生



3

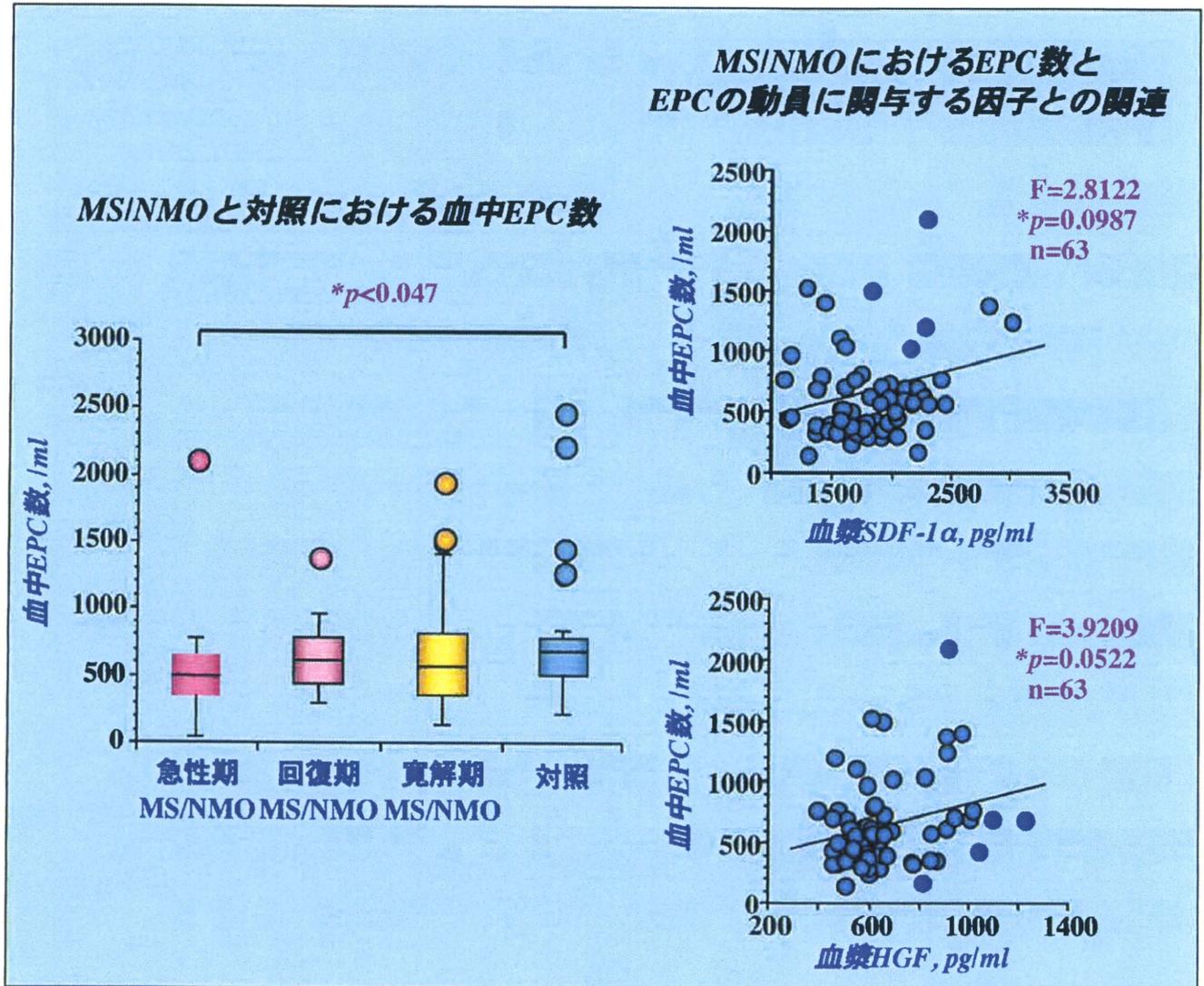


解 説

1. CD27陰性naïve B細胞におけるCCR5陽性細胞の割合はIFN未治療のMS患者(non-IFN-MS; n = 16)では健常者(HC; n = 22)より有意に高く, IFNを使用することで(IFN-MS; n = 15)健常者レベルまで低下する.
2. B細胞のToll like receptor (TLR9)を介したIL-10産生はMSにおいて有意に低下している. ただ, このIL-10産生能はIFNなどのdisease modifying therapy (DMT)を使用しても増加しない.
3. TLR9を介したIL-10産生能はCD27陽性memory B細胞のTLR9発現と正の相関を認める.

多発性硬化症における 血管内皮前駆細胞の血中動態の解析

広島市立広島市民病院神経内科 郡山達男

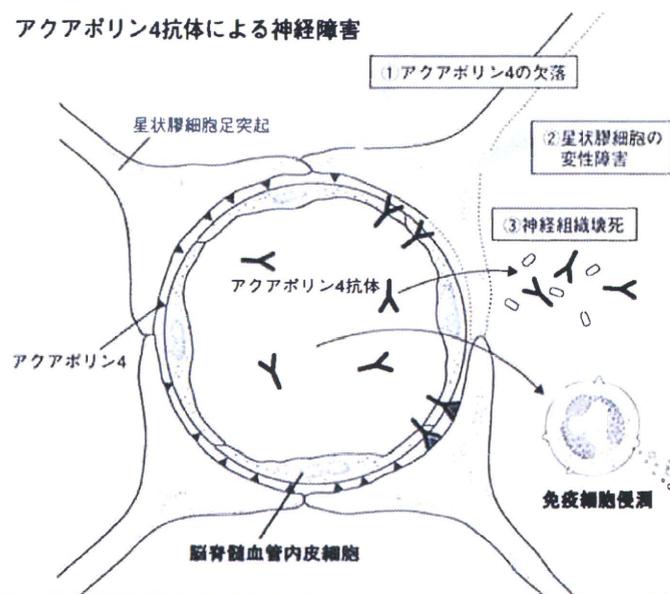


解説

1. 多発性硬化症 (MS) / 視神経脊髄炎 (NMO) における血中の血管内皮前駆細胞 (EPC) は、急性増悪期に有意に低下し、寛解期には回復する。
2. MS/NMOにおいて血中EPCは血管内皮細胞の傷害を反映して上昇したケモカインのSDF-1および血管内皮細胞増殖因子のHGFを介して動員されることが示唆される。
3. MS/NMOにおいて血中EPCは病変の形成と修復に関与している可能性がある。

NMOにおけるアストロサイトパチーの病態

アクアポリン4抗体による神経障害



NMOのアストロサイトパチーに関する3つのエビデンス

- 1) NMO剖検例の脊髓病変におけるAQP4、GFAP染色性の広範な欠失
- 2) 実験的研究(in vivo, in vitro)におけるAQP4抗体の病原性(アストロサイト傷害)
- 3) NMO再発時の髄液GFAP濃度の著明な上昇

① アクアポリンの欠落

細胞性免疫の活性化
血液脳関門の透過性亢進

↓ T細胞介在性中枢神経炎症

AQP4抗体の流入・補体活性化

↓

アクアポリン4の分解・取込み

② アストロサイトの変性

細胞障害

補体介在性細胞障害

機能障害

血液脳関門の破綻

グルタミン酸代謝異常

③ 神経組織壊死

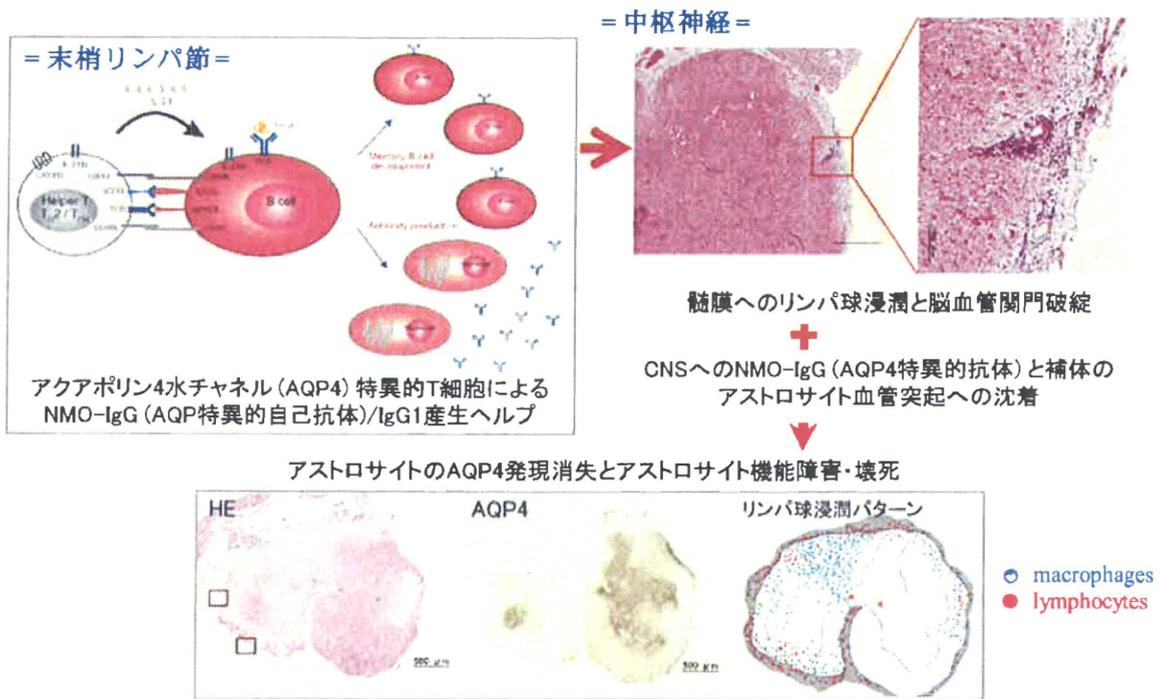
二次的炎症細胞の浸潤

二次的脱髄・軸索障害

Mφによる貪食・組織軟化

- 1) NMOの特異な病態は、severe astrocytolytic changeが特徴である免疫介在性アストロサイトパチーである。
- 2) アクアポリン4抗体がアストロサイトのendfeetに高密度に発現したアクアポリン4に結合し、補体を活性化してアストロサイトを破壊すると考えられる。なおこの作用の発現には、T細胞により惹起される中枢神経の炎症反応が必要である。
- 3) NMO病変ではアクアポリン4やGFAPなどアストロサイト関連タンパクの染色性が広範囲欠失し、また急性増悪期には髄液GFAP濃度は著明に上昇する。

Neuromyelitis optica 脊髄炎の特徴は アクアポリン4水チャネル発現消失と髄膜のリンパ球浸潤である



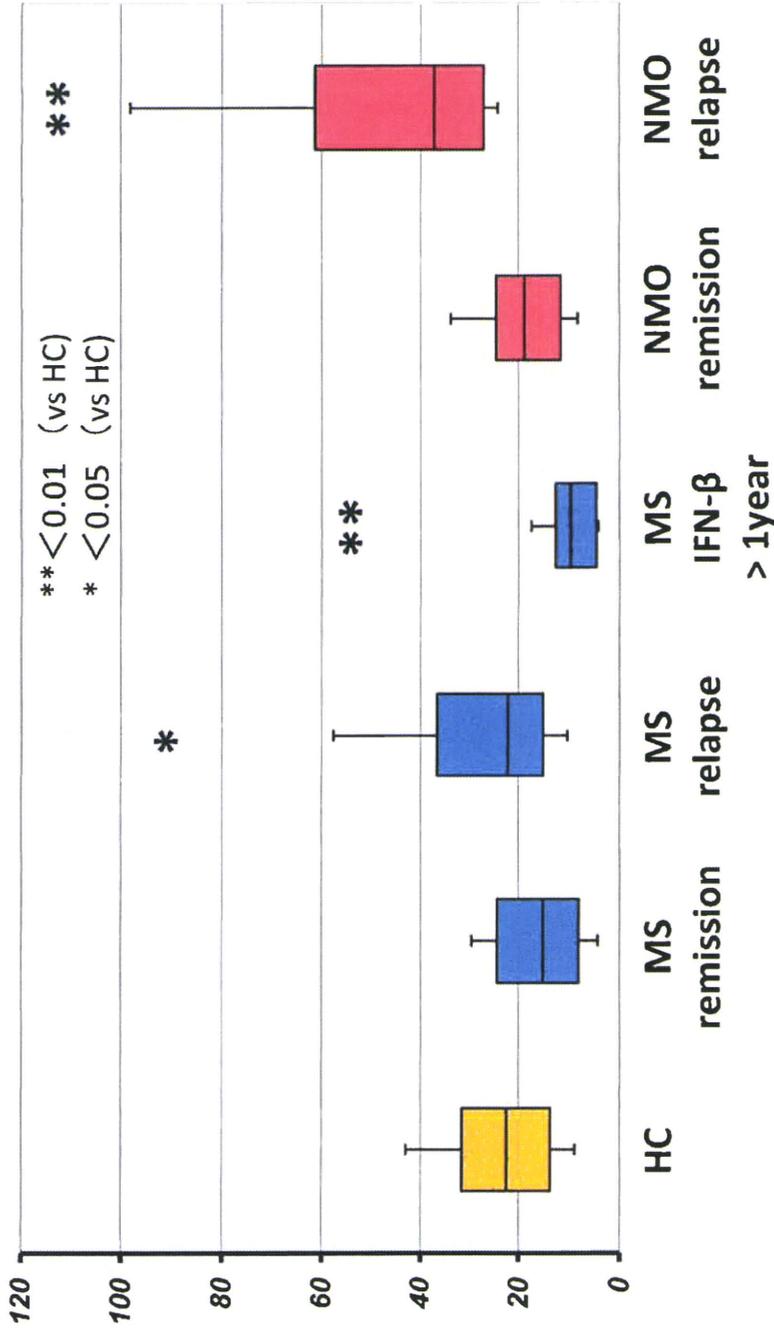
炎症性脱髄を基盤とするneuromyelitis opticaの脊髄病変

多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎 (NMO) 患者末梢血 における Th1/Th2 関連性ケモカインの検討

東京女子医科大学 神経内科 清水優子

1. 健常者 (HC)、MS、NMO 患者末梢血リンパ球の Th1 関連性ケモカイン CXCR3, Th2 関連性ケモカイン CCR4 の発現を CD4⁺、CD8⁺T 細胞について病期と治療において検討した。
2. MS において、CD4⁺CXCR3⁺/CD4⁺CXCR4⁺ は、再発期 > 寛解期 > IFN-β 治療となり、従来の報告と同様に、IFN-β により Th1 シフトから Th2 シフトへ誘導された。
3. MS、NMO ともに CD8⁺CXCR3⁺/CD8⁺CXCR4⁺ は再発期に高値であり (Figure)、CD8⁺CXCR3⁺ は疾患活動性を反映する可能性が示唆された。

Figure. Comparison of the CD8+CXCR3+/CD8+CCR4+ ratio between patients with MS and NMO



視神経脊髄炎のサイトカイン・ケモカインプロファイル

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 班員: 桑原 聡

目的

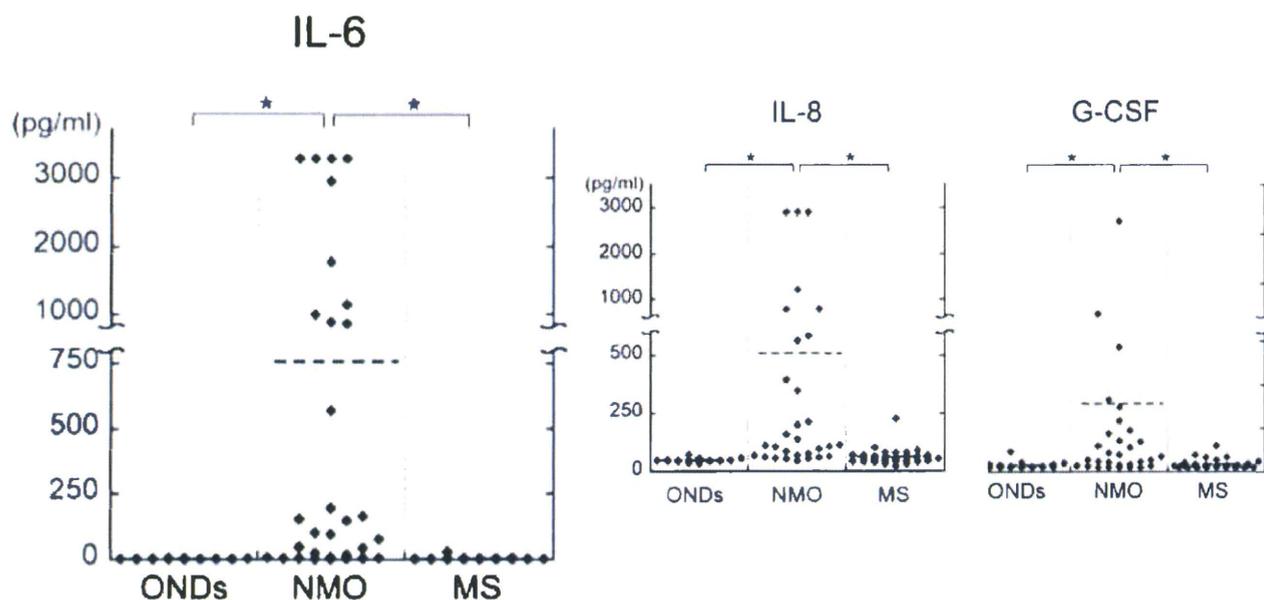
- ✓ サイトカインプロファイルの面から、NMO・MSの免疫学的基盤の差異を検討すること
- ✓ NMOの病態におけるサイトカインの関与を検討すること

対象・方法

NMO 31例、MS 29例、ONDs 18例の27種類の髄液中サイトカインを測定。

結果

- ✓ NMOはTh17・Th2系、MSではTh1系のサイトカインの上昇を認めた。



- ✓ NMOにおいて特にIL-6は著明に高値で、疾患活動性とよく相関した。

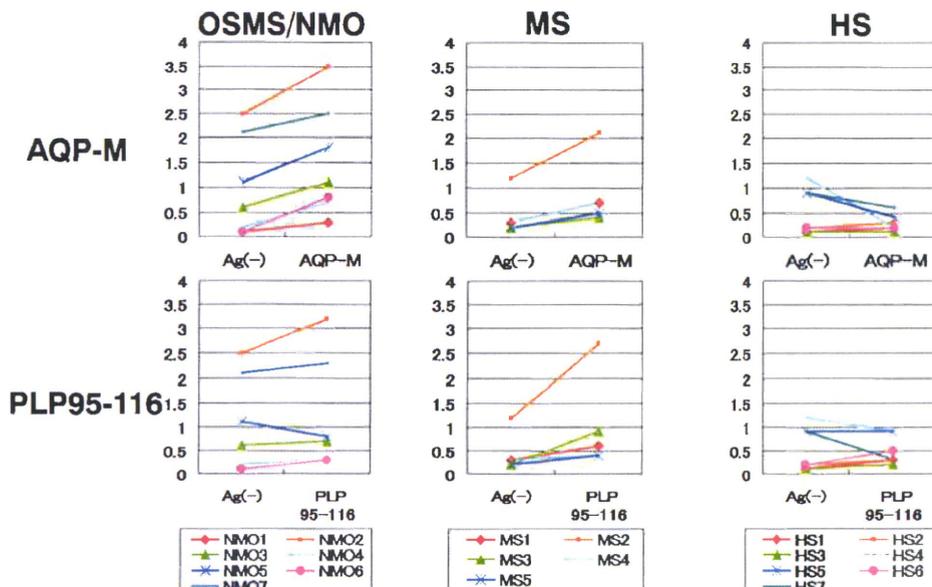
結論

- ◆ NMO、MSは免疫学的病態が異なる。
- ◆ IL-6はNMOの病態に強く関与し、疾患のbiomarkerとなる可能性がある。

抗 AQP4 抗体陽性 MS/NMO における抗原特異的 T 細胞性免疫応答

ペプチド刺激後の CD69 発現頻度

Remission Day2



方法

1. 末梢血単核球 (PBMC) を分離し、AIM-V に浮遊
2. 96 穴平底プレートに 5×10^5 /well ずつ播種し、2 日間培養
3. 刺激ペプチドを添加しさらに 4 時間培養
4. 抗 CD3-FITC、抗 CD69-PE、抗 CD4-PEcy5 で染色し、Flow cytometry にて CD4 T 細胞表面の CD69 の発現頻度を解析

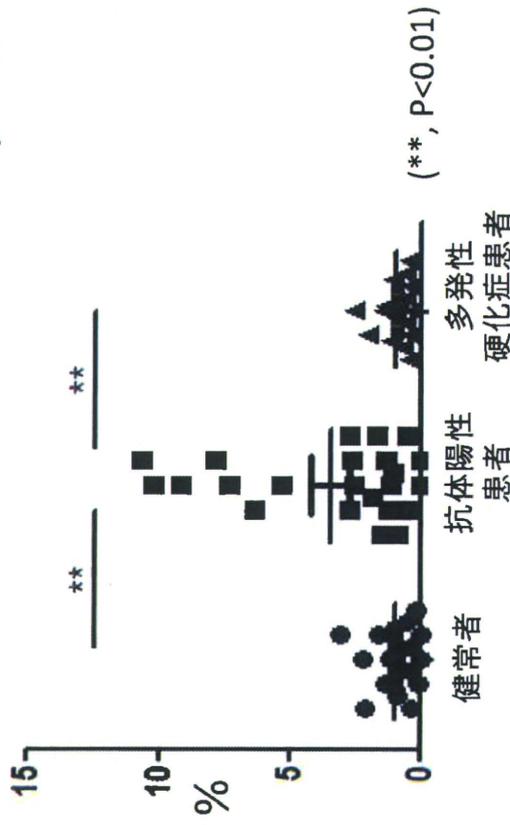
まとめ

1. 抗 AQP4 抗体陽性 MS 患者では AQP91-110、AQP11-30、あるいはその混合物により T 細胞性免疫応答の亢進を認めた。
2. NMO と MS で異なる抗原を標的として T 細胞性免疫応答が起こっている可能性がある。
3. AQP4 由来抗原刺激により抗原特異的に活性化される T 細胞株の樹立が可能であった。

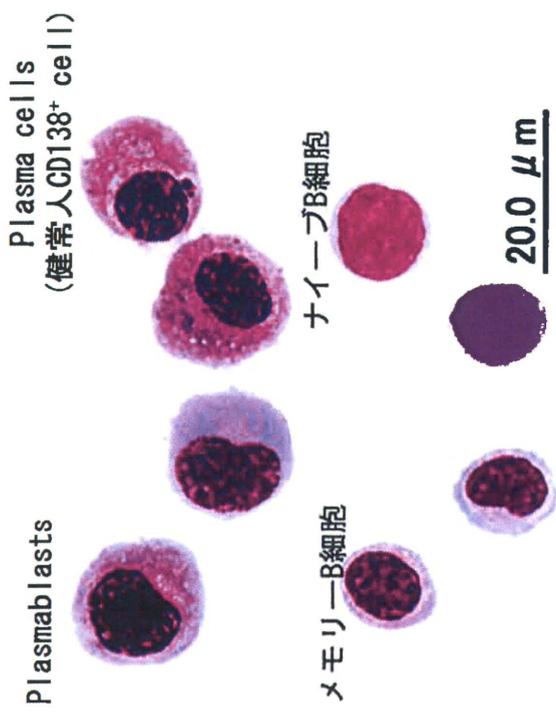
視神経脊髄炎 (NMO) における Plasmablast の役割

抗体陽性患者における

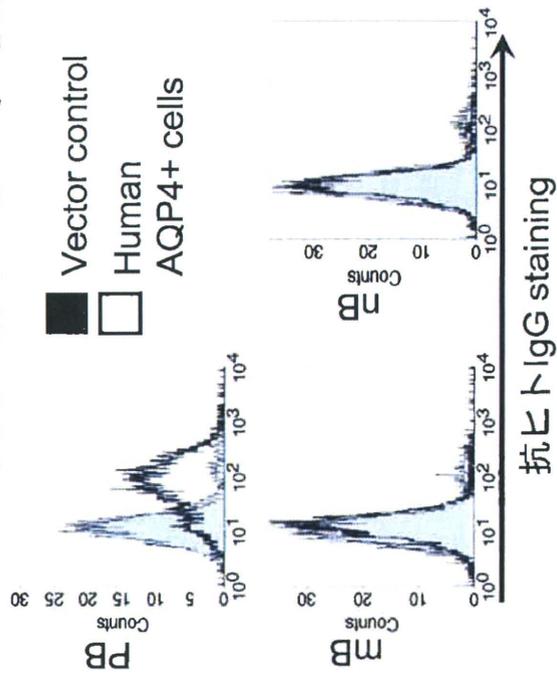
異常B細胞 (CD19^{int}CD27^{high}CD38^{high}CD180⁻) の増加



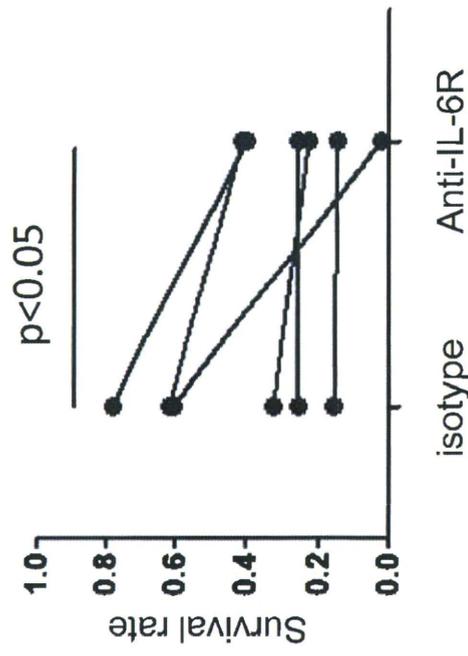
異常B細胞はPlasmablastである



各種B細胞分画単離培養上清中の抗AQP4抗体活性



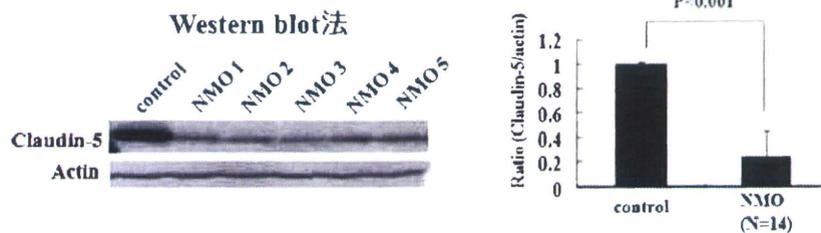
IL-6シグナルブロックによるPB生存率の低下



NMO血清により血液脳関門の破綻が生じる

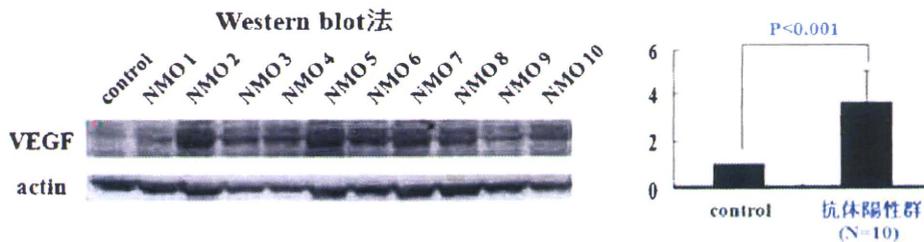
NMO血清を作用させるとBBBが破綻する

NMO血清を作用させるとBBB構成内皮細胞のtight junctionの発現が低下する



NMO血清に含まれる液性因子が、内皮細胞から放出されるVEGFを増加させBBBを破綻させている

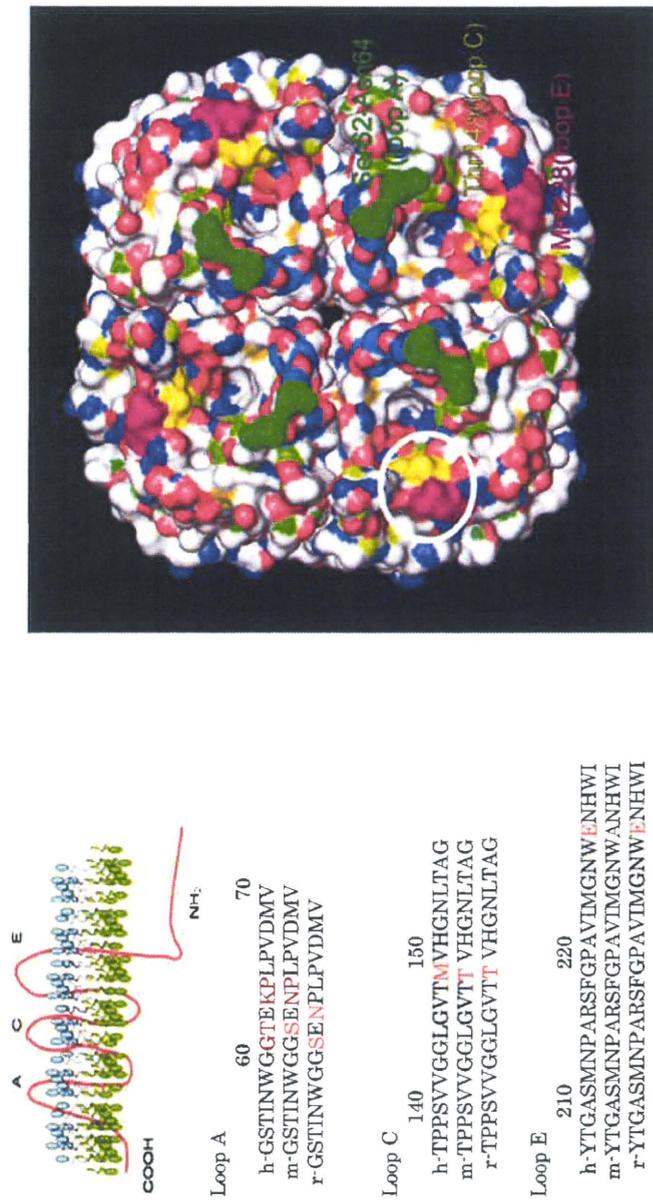
NMO血清を作用させるとBBB構成内皮細胞のVEGF発現が増加する



解 説

1. ヒト脳血管微小内皮細胞株にNMO血清を作用させるとtight junction関連蛋白であるclaudin-5の発現が低下した。
2. ヒト脳微小血管内皮細胞株にNMO血清を作用させると脳微小血管内皮細胞から放出されるVEGFの発現が増加した。
3. NMO血清に含まれる液性因子が、内皮細胞から放出されるVEGFを増加させBBBを破綻させている。

抗アクアポリン4抗体の抗原結合特性についての検討



(解説)

抗アクアポリン4抗体が結合するアクアポリン4蛋白上の部位を明らかにするため、アクアポリン4細胞外ドメインのアミノ酸配列を、本抗体結合効率の異なるヒトとマウスとラットの配列でそれぞれ置換して、最も結合力の強い部位を検討した。その結果、ヒトの抗アクアポリン4抗体の主たる結合部位はLoop E付近(図中白丸で囲んだ範囲)に存在する可能性が考えられた。

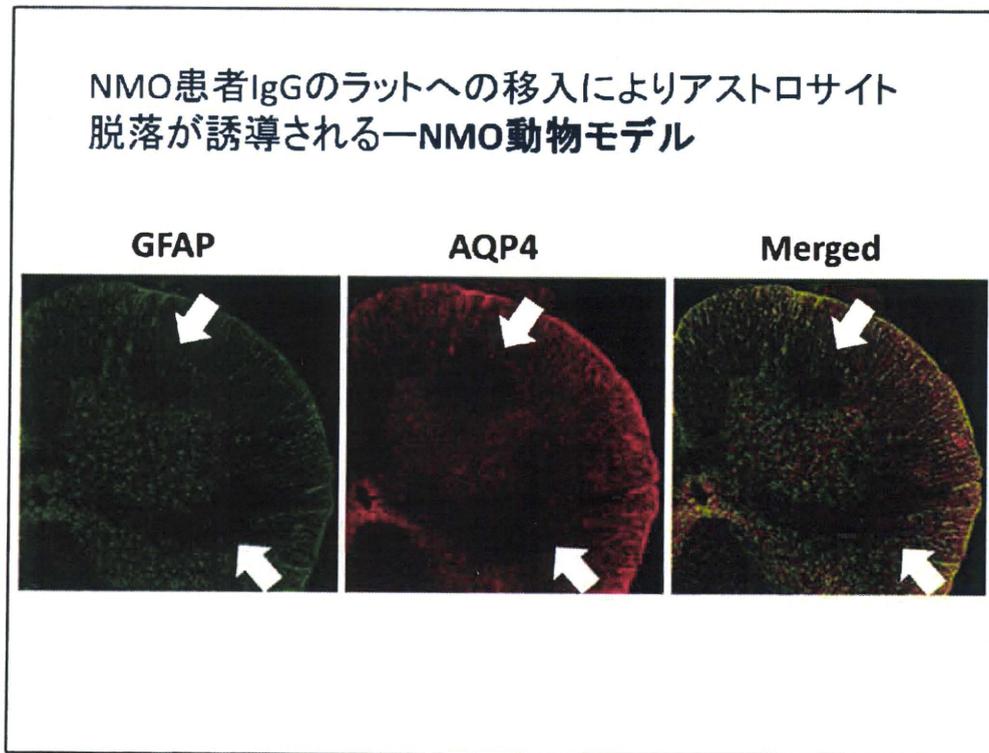
NMO患者IgGのラットへのpassive transfer

- 1  +PTX←Evans' Blue
- 2  +CFA+PTX+IgG (i.p.)
Normal Human IgG
- 3  +CFA+PTX+IgG (i.p.)
NMO IgG (Anti AQP4 Ab +)
- 4 **Passive EAE+IgG**

臨床症状（体重，EAE score），病理学的変化（染色：HE・GFAP・IgG）では変化なし。

➡ **抗AQP4抗体の病原性，NMOの免疫学的病態の再考察の必要性**

- 1) Lewis ラット(6-8 週齢，雌)の足底部にフロイント完全アジュバント(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)注射し，その5日後に血液脳関門(BBB)の破壊を確認する目的で Evans' Blue を腹腔内に注射し，BBB の破壊を確認した。
- 2) 上記と同様に Lewis ラット(6-8 週齢，雌)の足底部に CFA を注射し，PTX を腹腔内に2回(同時および48時間後)投与した。さらに 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)を行ったが健常ヒト血清 IgG 群，抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG 群とも臨床的に神経症状を来さず，体重の減少も認めなかった。
- 3) Passive transfer 後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)を認めなかった。
- 4) Adoptive EAEにIgGを passive transferした実験系においても健常ヒト血清 IgG 群，抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG 群間で EAE スコアおよび体重の推移に有意差を認めなかった。また抗 AQP4 抗体陽性血清 IgG 群のうち1匹のラット脊髄にて1カ所，リンパ球の集簇を認めたが，その他の病理学的変化は見られなかった。



EAEを誘導したラットに、NMO患者IgGを投与することで著明なGFAPおよびAQP4の染色性低下が観察される(矢印)