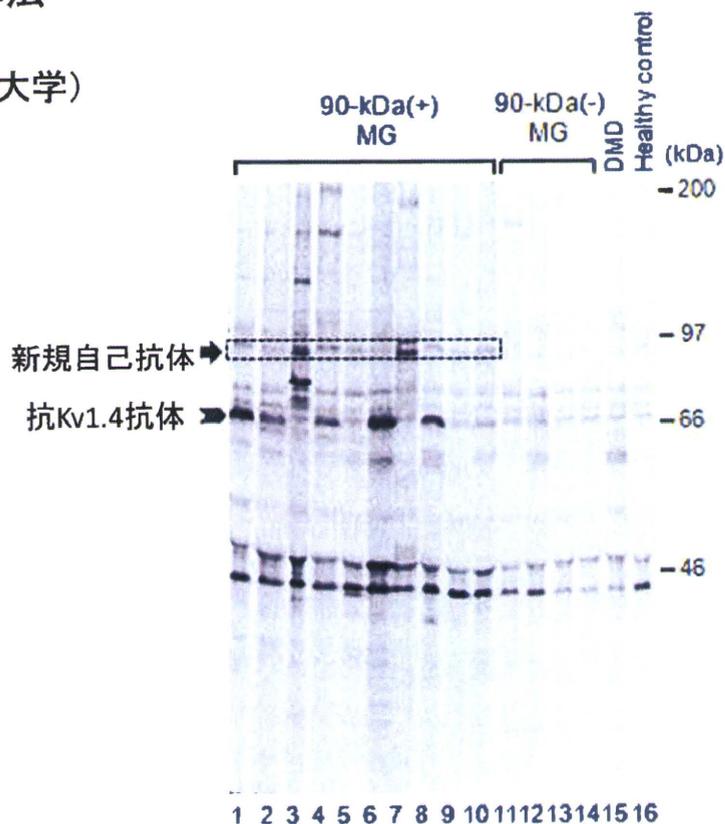


横紋筋細胞 (RD)  
を用いた免疫沈降法

鈴木則宏(慶應義塾大学)

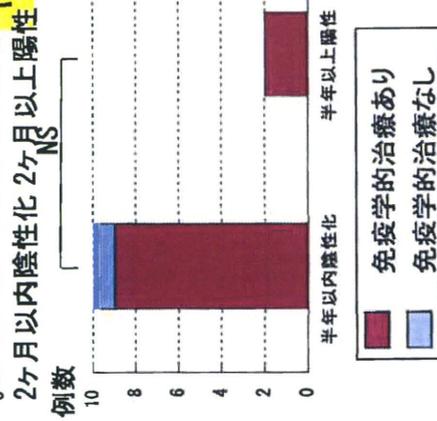
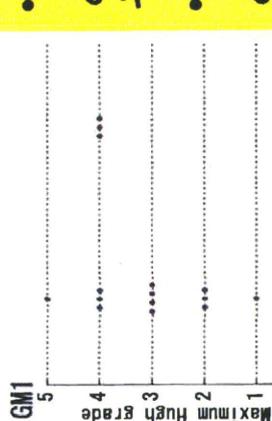


解説

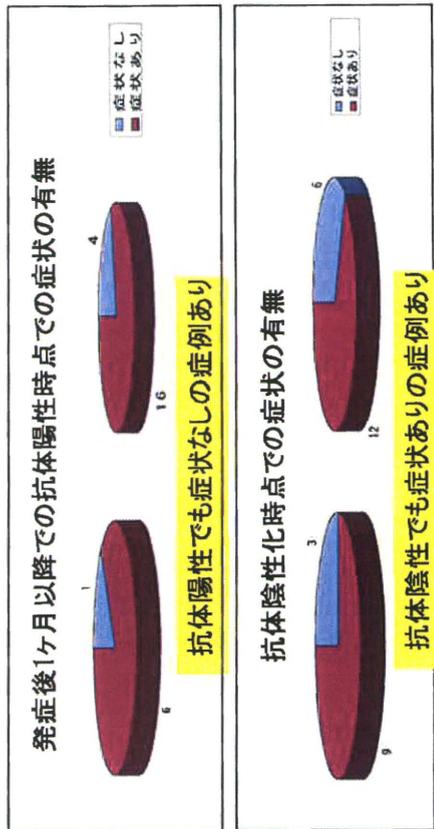
- 横紋筋細胞を用いた免疫沈降法は重症筋無力症 (MG) における自己抗体スクリーニングを目的とする。
- 抗Kv1.4抗体はMGにおける重症度、重篤な合併症である心臓病変、カルシニューリン阻害薬の効果判定に関連する。
- 90-kDaの新規自己抗原として小胞体ストレス蛋白であるGRP94を同定した。

# Guillain-Barre症候群(GBS)について

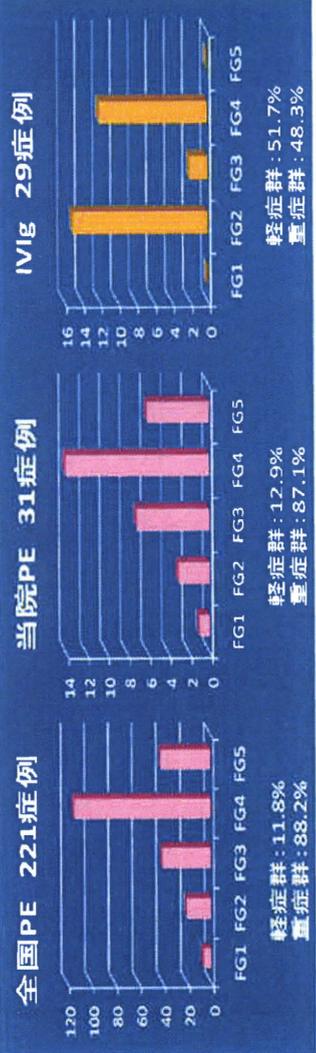
- GBSは重症ほど陰性化が早い
- FSは重症度と陰性化時期は関係しない



- 免疫学的治療なしのほうが長く陽性抗体の例が多い



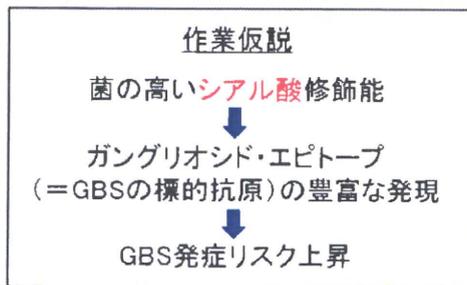
- 抗体価の低下が病状の回復と関連する
- 免疫学的治療は抗体価の低下を促す
- 早期陰性化例と長期間陽性例の病状経過、治療内容に有意な違いはみられない
- 抗ガングリオシド抗体は診断には有用だが、病状経過との関連は未だ不明



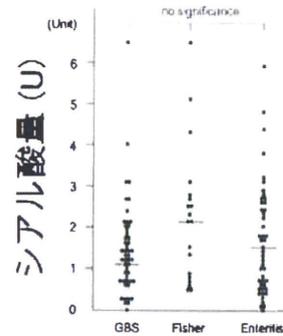
- IVIgの方が回復過程が早く、ピーク時の重症度が抑えられる
- 顔面神経麻痺・球麻痺・自律神経症状がある場合には重症化する可能性があり、速やかかつ十分な治療が必要
- 全体として近年のGBSの予後は改善している

## カンピロバクターとギラン・バレー症候群 ( GBS )

### 細菌側因子の分析



結果  
GBS患者から分離された菌の  
シアル酸含量は多くなかった



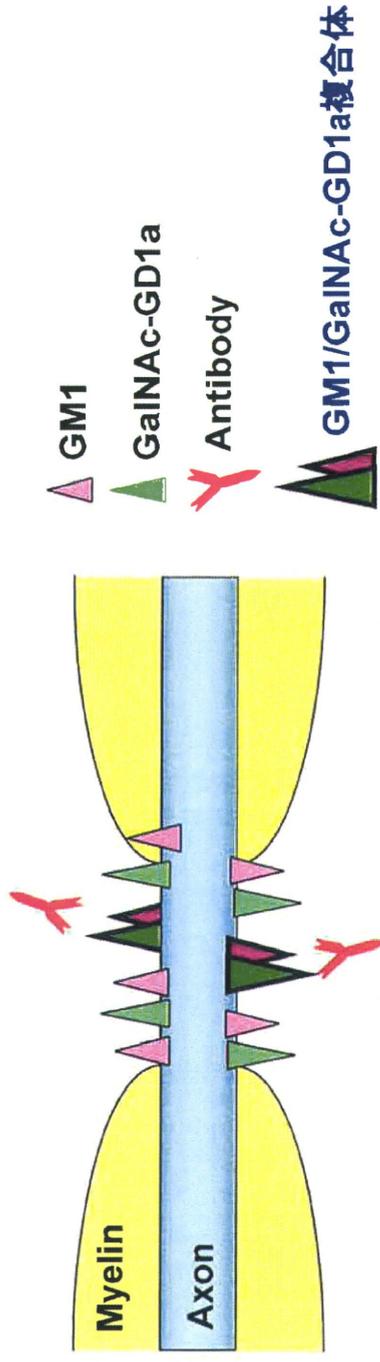
結論  
シアル酸修飾能が高くても  
GBS発症のリスクを上昇させない。

ギラン・バレー症候群を惹起しやすいカンピロバクターの特徴を明らかにするため、本症の標的抗原であるガングリオシドの構成成分であるシアル酸を結合する能力が高い菌がギラン・バレー症候群を惹起しやすいという作業仮説をたてて検証しました。

結果は、ギラン・バレー症候群患者から分離された菌のシアル酸含量は多くなく、作業仮説を証明できず、結論としてシアル酸修飾能が高くても本症の発症のリスクを上昇させないことが分かりました。

## 1. GM1/GaINAc-GD1a複合体に特異的に反応する抗体がGBSに存在

GM1/GaINAc-GD1a複合体は、GM1、GaINAc-GD1aとは立体構造の異なる糖鎖エピトープをRanvier絞輪部軸索膜に発現しており、自己抗体の標的となっている。



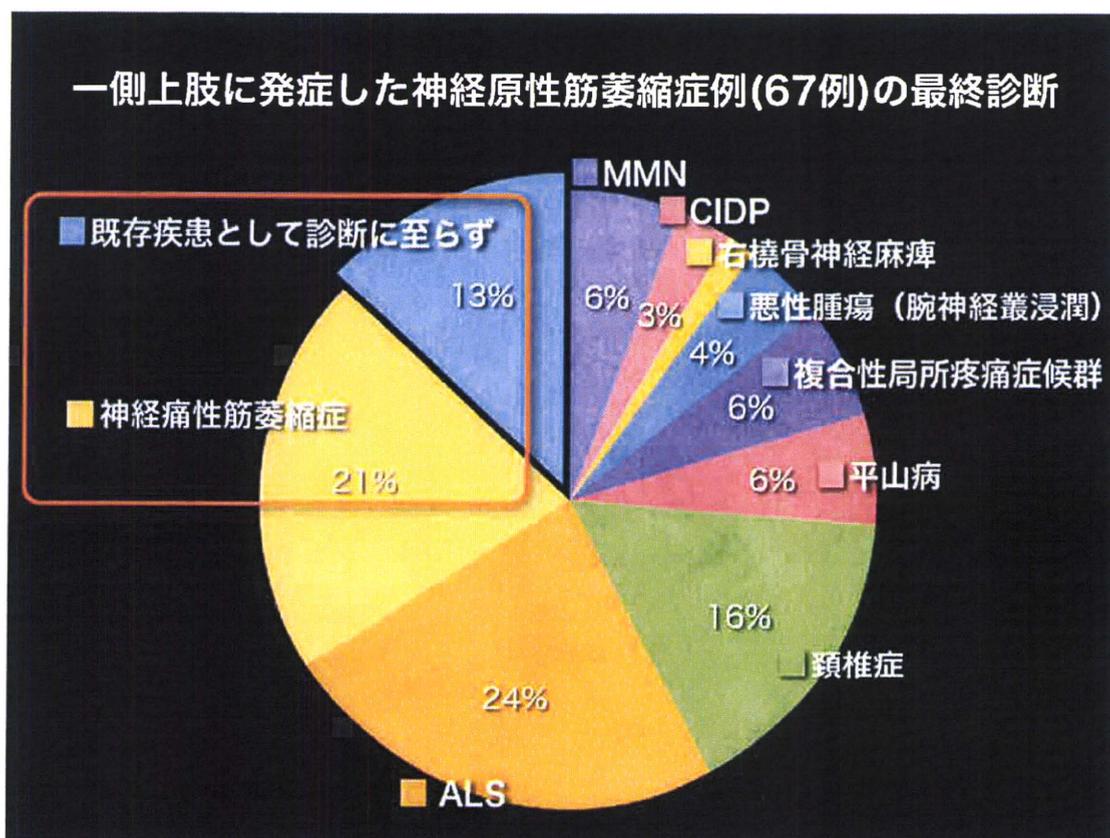
## 2. 抗GM1/GaINAc-GD1a抗体陽性GBS

### # Pure motor variant:

感覚障害、脳神経障害に乏しく、四肢遠位優位の筋力低下を示す  
#病初期より運動神経幹中間部に伝導ブロックが出現。

→ Acute motor conduction block neuropathy

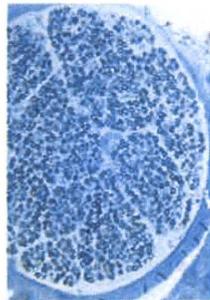
一側上肢に発症した神経原性筋萎縮症例に、治療に反応する特発性腕神経叢炎が高率に含まれる。



- 一側上肢の神経原性筋萎縮を来した患者群に、既存疾患の診断基準を満たさず、特発性の腕神経叢障害と考えられる症例が存在する。
- これらの特発性腕神経叢障害は、神経痛性筋萎縮症も含めると、全67症例の34%を占めた。
- 87%がIVIg and/or mPSLパルス療法で改善を示し、病態として免疫介在性の腕神経叢炎が想定される。
- 早期に治療された症例やIVIgとmPSLパルス療法の併用療法を受けた症例で、運動機能予後が良好である傾向が見られた。
- 多数例での長期期間の観察に加え、これらの群を特徴づける何らかのBiomarkerの検討が課題である。

# 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

対象： CIDP7例 (アメリカ神経学会診断基準)、Control2例  
 サンプル： 経静脈免疫グロブリン (IVIg) 治療前病極期の生検腓腹神経  
 (光顕観察では治療反応性に差異はない)



マイクロアレイによる生検神経の遺伝子発現解析  
 Fold change > 4.0 でカットオフ

例) CIDPの病変部神経の  
 病理所見  
 (トルイジンブルー染色)

CIDPの病態にかかわる遺伝子群

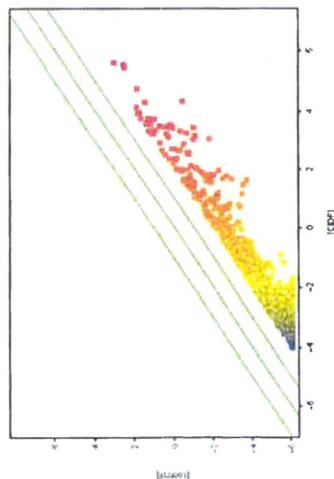
CIDPで発現が亢進: 658 entities

Controlで発現が亢進: 213 entities

IVIg (経静脈免疫グロブリン) 治療反応性にかかわる遺伝子群

Responderで発現が亢進: 236 entities

Non-responderで発現が亢進: 28 entities



例) CIDPで発現亢進  
 (fold change > 4.0) を  
 示した遺伝子  
 (658 entities)

Bioinformaticsを応用した機能解析

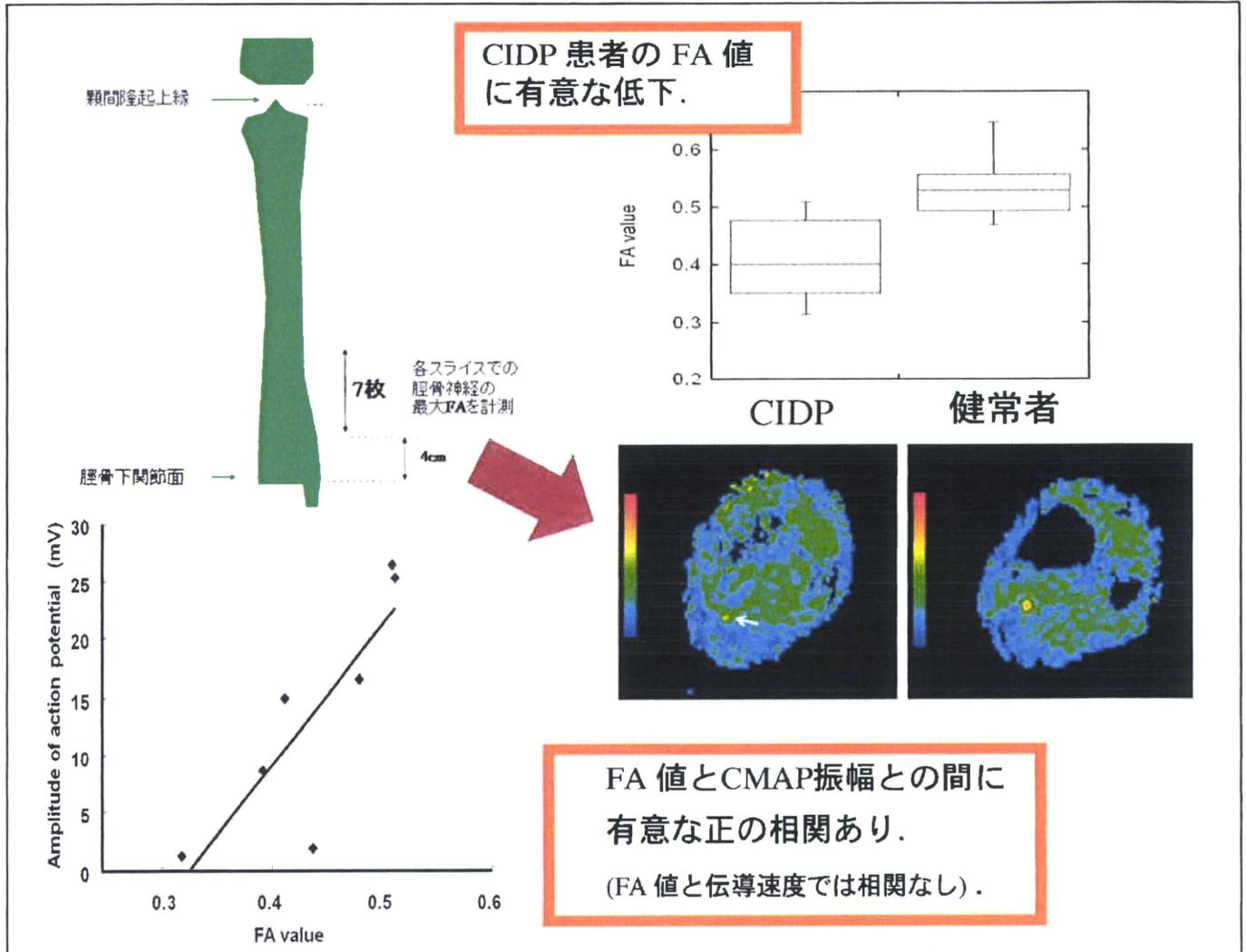
Gene ontology: 遺伝子群の機能に着目  
 Pathway: 遺伝子群の相互作用に着目



CIDP: 免疫機序の高発現  
 Responder: 液性因子の高発現

# 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

広島市立広島市民病院神経内科 郡山達男

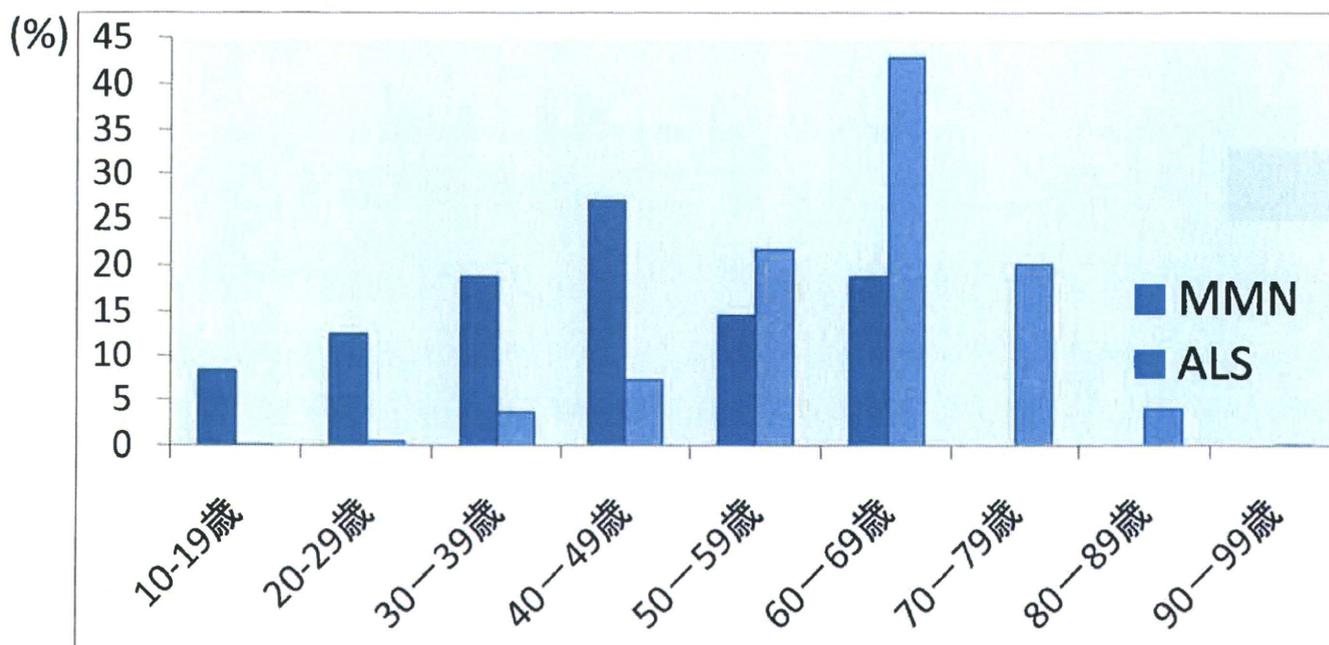


## 解 説

- 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者において、拡散テンソル画像を撮像し、fractional anisotropy (FA) 画像を作成し、下腿遠位部の脛骨神経のFA値を健常人と比較し、神経伝導検査との関連を検討した。
- CIDP患者のFA値には健常者と比較して有意に低下しており、FA値と末梢神経伝導検査での複合筋活動電位 (CMAP) 振幅との間には有意な正の相関を認めた。
- CIDP患者の末梢神経の異常は拡散テンソル画像により検出可能で、本検査における拡散異方性は主として軸索の状態を反映すると推察され、末梢神経の新規の非侵襲的評価法として今後の臨床応用が期待できる。

## 多巣性運動ニューロパチーの全国疫学調査

### MMN/ALSの発症年齢別の人口比率



	MMN	ALS
総数	48 (ALSの4.5%)	1052
男性:女性	34:14	585:467
発症 平均年齢	42.8 (16-74)	61.9 (18-91)

＜目的＞MMNの現状を把握し、診断基準の妥当性の検討を行う。

＜方法＞2005年1月～2009年12月にMMN、ALSと診断された患者のアンケート調査(全国で19施設)

＜結果＞MMNの発生率はALSの2.5-10%と推測された。未診断のMMN症例が存在する可能性があり、脱髄を検出するため工夫が必要である。

＜結論＞MMNの診断基準は妥当であった。

# POEMS症候群では血清IL-12が異常に増加している

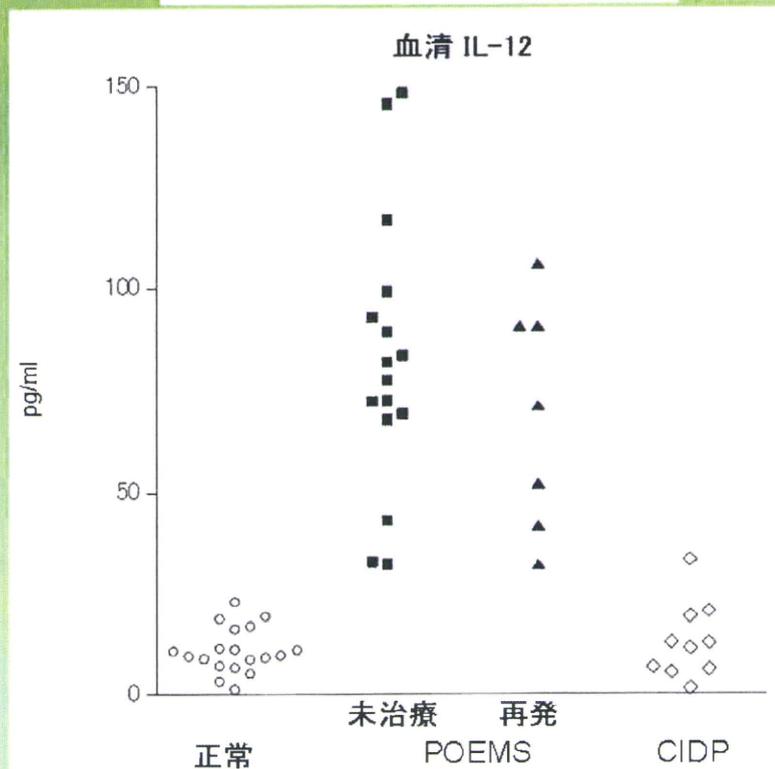
所属:千葉大学大学院医学研究院 神経内科  
氏名:桑原 聡

## POEMS症候群における血清IL-12上昇

**目的:** POEMS症候群の病態にVEGF以外のサイトカインが関与している可能性を考え、網羅的血清サイトカインプロファイルの解析を行った。

**方法:** 患者25名の血清においてサイトカインマルチプルアッセイシステムを用い、27種類のサイトカイン測定を行った。

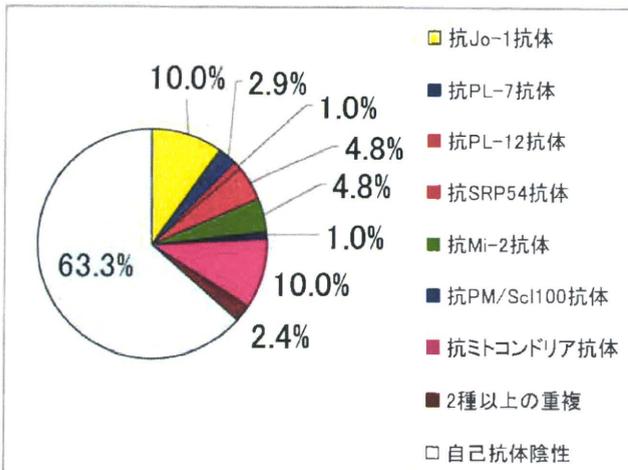
**結果:** POEMS症候群患者全例ではVEGFと共にIL-12が異常高値を示すことが判明した。IL-12は治療後にVEGFと共に速やかに減少した。



## 結論

POEMS症候群では全例で血清中のVEGFとIL-12が上昇している。VEGFによる血液神経関門の破綻によりIL-12が末梢神経にアクセスして脱髄性ニューロパチーを惹起している可能性がある。

## 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎



頻度：連続211例検討中 23例(10.9%)  
(男性9例、女性19例)

原発性胆汁性硬化症(PBC) 合致：15/23例  
(厚生労働省診断基準)

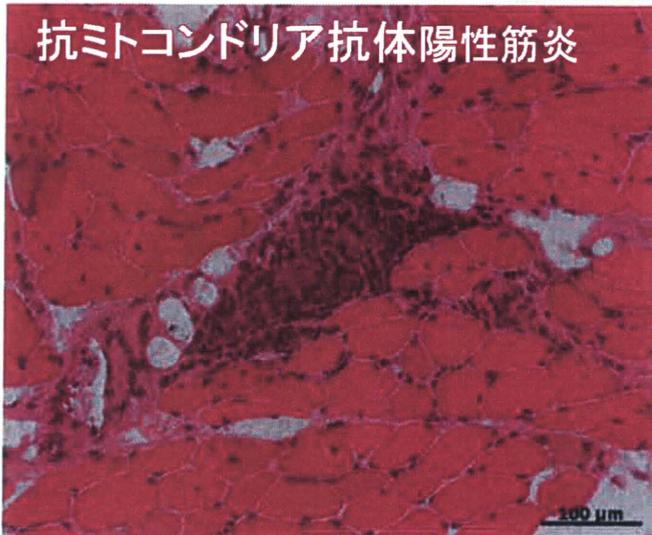
### 臨床像の特徴：

- 1) 慢性経過
- 2) 心伝導障害を伴う割合が多い  
骨格筋萎縮 (有意差あり)
- 3) 2型呼吸不全例が多い 6/23例(26%)

### 病理像の特徴：

- 1) 慢性筋原性変化
- 2) PBC肝組織類似の肉芽腫様炎症細胞浸潤

### 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎



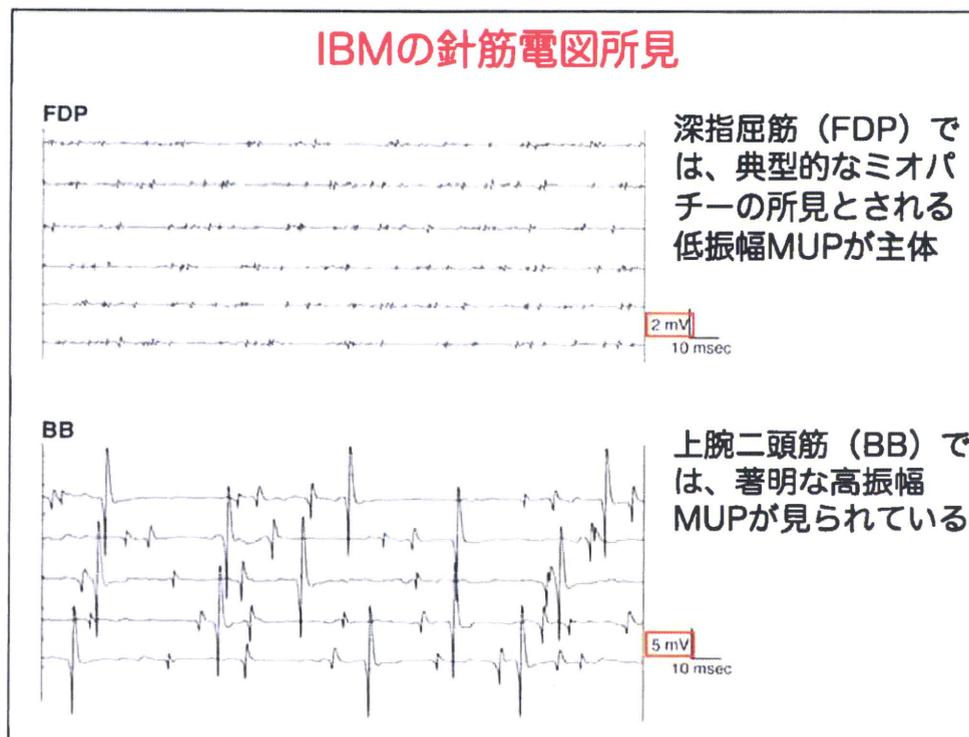
筋炎の中の特徴ある  
サブグループ

合併症が異なる。治療法が異なる。

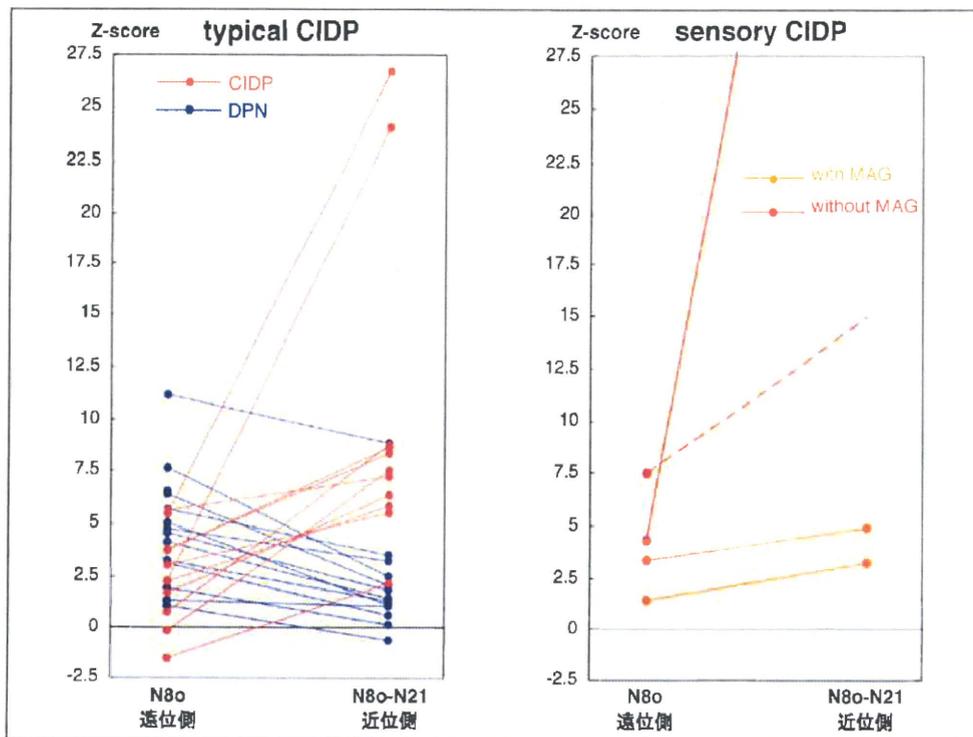
(1) 筋炎の連続症例211例の自己抗体を検討  
抗ミトコンドリア抗体を有する症例は23例(10.9%)。

(2) 陰性群(188例)との比較検討より、  
特徴的な臨床像と病理像を有することをあきらかにした。

(3) 合併症、治療の観点から注意すべき筋炎のサブグループである。



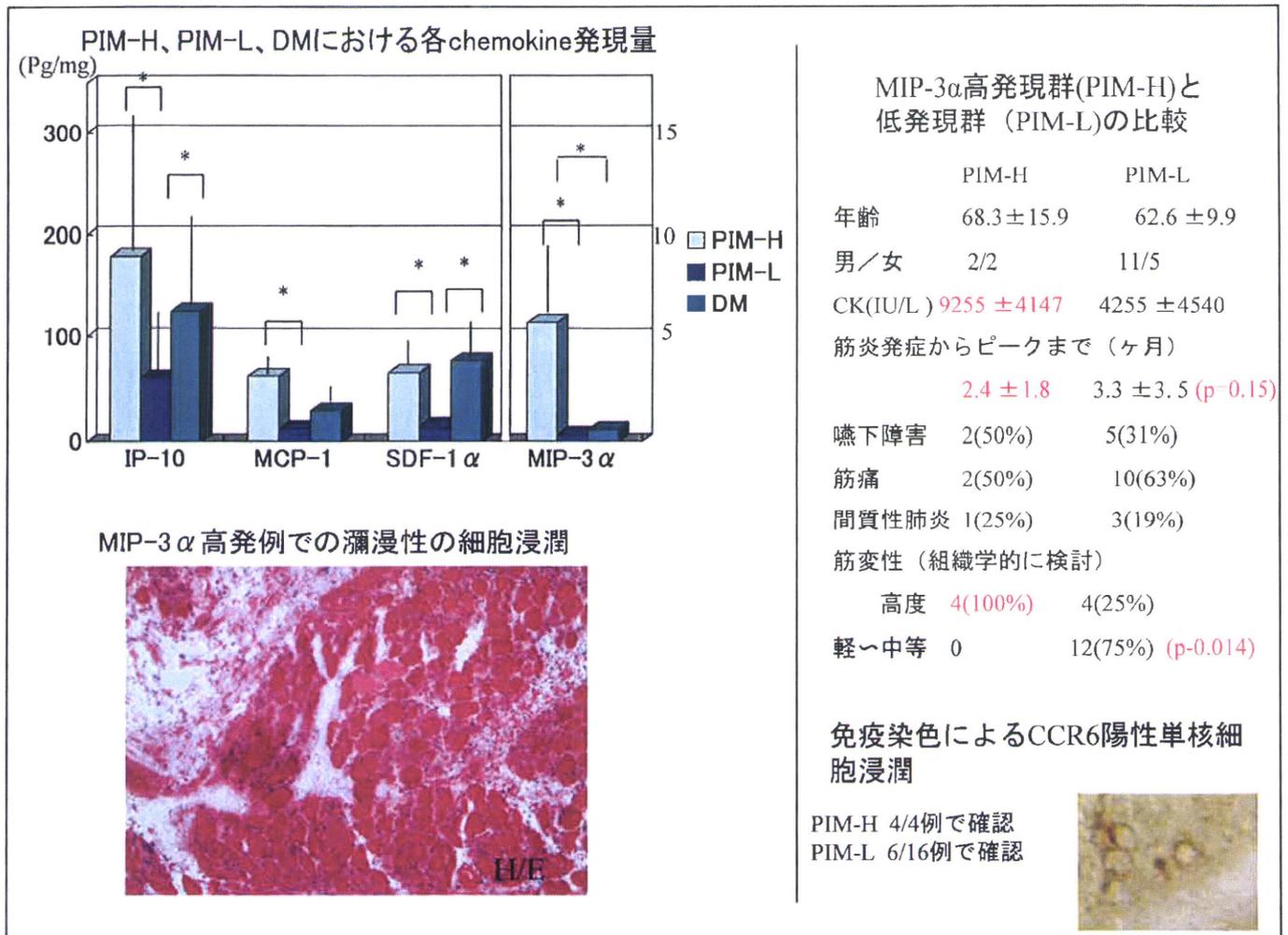
1. 封入体筋炎 (IBM) では針筋電図で高振幅・長持続時間の運動単位電位 (MUP) がしばしばみられ、神経原性変化と紛らわしい場合があることが知られており、  
このためしばしば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と誤診されることが問題でした。
2. IBMでは臨床的に深指屈筋 (FDP) が強く障害されることが知られています。本研究では、IBMでのFDPの針筋電図所見を検討しました。
3. その結果、FDPでは低振幅MUPが明らかで、ミオパチーとして間違え用のない所見でした。一方上腕二頭筋ではこのような著明な高振幅MUPが見られており、神経原性と紛らわしい所見です。  
両波形のゲインが異なることにも注目して下さい。
4. IBMでは、FDPを被検筋に選ばばALSとの鑑別に有用と考えられました。



1. 左は、脛骨神経SEPを用いてtypical CIDP12例と、糖尿病性多発ニューロパチー (DPN) 17例を比較した結果です。
2. 遠位側である膝以遠の伝導時間、N8o潜時と、近位側である膝～脊髄までの伝導時間N8o-N21潜時差のZ-scoreを比較すると、DPNでは全例遠位側の方が延びているのに対し、CIDPでは全例近位側の方がより遅延しています。
3. CIDP12例中4例は、通常の運動神経伝導検査 (MCS) では脱髄と確定診断できませんでした。このような例でも、SEPでの近位での伝導遅延からCIDPが診断できることが示唆され、SEPの有用性が明らかとなりました。
4. さらに、筋力低下のないsensory CIDPは、伝導検査異常がさらに出にくく、診断に苦慮するものです。右でsensory CIDP4例全例でやはりSEPでの近位伝導遅延が明確であり、この疾患の診断に役立つことが示唆されました。

## 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

研究分担者: 祖父江元 共同研究者: 木村正剛、松尾幸治、中西浩隆、飯島正博



### 解説

<目的>傍腫瘍性炎症性筋疾患(PIM)の病態機序の一端を明らかにする。

<方法>生検された凍結筋組織を用いて、ELISAによるchemokine (MIP-3α, SDF-1α, MCP-1, IP-10) 発現量と免疫染色によるCCR6陽性単核細胞浸潤の観察。PIMとDMの臨床徴候、chemokineの発現からみたPIMの臨床徴候の検討。

<結果>PIMではMIP-3αの発現から高発現群(PIM-H)、低発現群(PIM-L)分けられた。PIM-Hは、他のchemokineの発現も強く、CCR6陽性単核細胞浸潤も全例で認めた。臨床的にはCK値が高い、経過が早い、組織病理で変性が強く細胞浸潤は全例で瀰漫性。

<結論>PIM-H群は全例が筋炎として重症例であり、PIM全体の特徴に影響を与えている。PIM-HとPIM-Lを分けて検討することでPIMの病態機序に対する理解がより深まる。

