

201128173A

厚生労働科学研究費補助金
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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠 進

平成 24 年（2012）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

多発性硬化症/視神経脊髄炎 (1)

- 日本人 MS における IFN β 中和抗体の陽性頻度の検討と臨床的意義の解析
藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治療学) 11
- 日本人 MS, NMO 患者の比較検討 1. 痙攣およびオリゴクローナル IgG バンドの頻度
2. 2004 年全国調査からみた生まれ月の比較
田中正美 (宇多野病院・MS センター) 13
- 多発性硬化症, 視神経脊髄炎患者の血漿中 osteopontin の検討
清水優子 (東京女子医科大学・神経内科) 15
- 二次進行型多発性硬化症における CD5 陽性及び陰性 B 細胞 subset の検討
新野正明 (北海道医療センター・臨床研究部) 17

多発性硬化症/視神経脊髄炎 (2)

- 中枢神経系炎症性脱髄疾患における CCR6 発現 T 細胞の解析
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 19
- 新しい抗アクアポリン 4 抗体測定系の確立に関する検討
松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科) 21
- Peptide array 法による AQP4 上の immunogenic site 同定の試み
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 24
- 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) 26

多発性硬化症/視神経脊髄炎 (3)

- AQP4 を介したアストロサイト障害機序の解析
武藤多津郎 (藤田保健衛生大学・神経内科) 29
- 抗 AQP4 抗体陽性患者血清によるアストロサイト細胞死とその機序について
神田 隆 (山口大学・神経内科) 31
- Neuromyelitis optica における神経変性機構の解析
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 34

- 多発性硬化症、視神経脊髄炎、Baló病における広汎なコネクシン蛋白の脱落と病態への関与

吉良潤一（九州大学・神経内科） 36

多発性硬化症/視神経脊髄炎（4）

- NMOにおける非中枢神経系病変

藤原一男（東北大学・多発性硬化症治療学） 38

- 我が国の小児 NMO/NMO spectrum disorders について

原 寿郎（九州大学・小児科） 40

- 60歳以降に発症した抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患の検討

小川雅文（国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科） 43

- 免疫遺伝学的背景と環境中の普遍的な感染症からみた日本人脱髄性疾患の疾患感受性因子・抵抗性因子の同定

吉良潤一（九州大学・神経内科） 45

多発性硬化症/視神経脊髄炎（5）

- NMOsdに対する early combined treatment(ECT)の治療効果

野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター・神経内科） 47

- MS/NMOの回復期リハビリテーション

郡山達男（広島市民病院・神経内科） 52

- 多発性硬化症に対する Fingolimod 使用経験と適応について

田中正美（宇多野病院・MSセンター） 55

- 多発性硬化症での経口 Fingolimod(FTY720)の効果、安全性、適応 — 43例、3.5年間の観察 —

斎田孝彦（京都民医連中央病院・神経内科） 57

脳炎・脳症（1）

- 低力価の抗 GAD 抗体陽性小脳失調症 6例の検討、とくに自己抗体の意義について

水澤英洋（東京医科歯科大学・脳神経病態学） 63

- 抗 GAD 抗体陽性小脳失調症の臨床経過：小脳予測制御はどこまで保たれるか？

水澤英洋（東京医科歯科大学・脳神経病態学） 67

- 抗 NMDAR 脳炎と卵巣奇形腫との因果関係：同脳炎患者から摘出した腫瘍と非脳炎患者からの腫瘍の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） 71

- 抗 VGKC 複合体抗体関連症候群における標的抗原の検討—辺縁系脳炎は抗 LGI-1 抗体、ニューロミトニアは抗 Caspr2 抗体でよい？—

渡邊 修（鹿児島大学・神経内科老年病学） 75

脳炎・脳症（2）

- 橋本脳症における精神症状の特徴と脳血流 SPECT 所見の解析
米田 誠（福井大学・第二内科） 77
- 無為と歩行障害を主徴とし大脳の白質病変と萎縮を伴った患者血清中に見いだされた抗神経抗体に関する検討
千葉厚郎（杏林大学・神経内科） 79
- 各種神経疾患での自己抗体プロファイルの特徴
三木哲郎（愛媛大学・加齢制御ゲノム） 81
- 急性期脳梗塞患者における単球免疫動態の検討
松井 真（金沢医科大学・神経内科） 83

重症筋無力症（1）、医療経済

- MG における AChR MIR 抗体の臨床的意義：二変量解析による検討
本村政勝（長崎大学・第一内科） 85
- 動眼神経炎症候群の提唱：自己抗体、MRI 画像、及びステロイド反応性の検討
本村政勝（長崎大学・第一内科） 87
- 能登半島地震が神経難病患者（MG/MS 等）へ及ぼした心理的影響
吉川弘明（金沢大学・保健管理センター） 89
- 免疫性神経疾患の医療費構造 高額医療を中心に
荻野美恵子（北里大学・神経内科） 91

基礎研究

- ヒトカルジオウイルスと免疫性神経疾患の関連 <第二報>
大原義朗（金沢医科大学・微生物学） 93
- 神経保護ミクログリアによる慢性神経炎症制御の検討
錫村明生（名古屋大学・環境医学研究所） 95
- アミロイド b 蛋白毒性に対する G-CSF の神経保護作用の解明
錫村明生（名古屋大学・環境医学研究所） 97

重症筋無力症（2）

- 小児期発症重症筋無力症患者の妊娠・出産についての研究
野村芳子（瀬川小児神経学クリニック） 99
- タクロリムスの投与量、血中濃度と重症筋無力症状のコントロールについての検討
藤井義敬（名古屋市立大学・腫瘍免疫外科学） 102
- 胸腺腫関連重症筋無力症の長期予後
鈴木則宏（慶應義塾大学・神経内科） 104
- 50 歳以上発症の重症筋無力症における臨床像 -64 歳まで vs 65 歳以上-
梶 龍兒（徳島大学・神経内科） 106

- 高齢発症重症筋無力症 (MG) に対する治療の検討
新野正明 (北海道医療センター・臨床研究部) 108

重症筋無力症 (3)

- 重症筋無力症患者 QOL 調査: MG-QOL15 日本語版の作成と QOL 阻害因子の検討
檜沢公明 (総合花巻病院・神経内科) 110
- 重症筋無力症における血清 GRP78 濃度
吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター) 112
- Autoimmune autonomic neuropathy / autoimmune autonomic ganglionopathy における抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体測定的确立
松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科) 114
- 重症筋無力症胸腺の遺伝子発現 (第2報)
小野寺宏 (西多賀病院・神経内科) 117

動物モデル (1)

- 実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態におけるケラタン硫酸プロテオグリカンの役割
楠 進 (近畿大学・神経内科) 119
- 食餌抗原の腸管免疫に与える影響
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 121
- 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 TIM-3 の役割に関する検討
高 昌星 (信州大学・保健学科) 123

動物モデル (2)

- 抗 αV Integrin 抗体によるタイラー脳脊髄炎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) 127
- 活性酸素 (ROS) を標的とした多発性硬化症の治療に向けて 新規高尿酸血症治療薬による EAE 抑制作用
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 131
- 抗炎症薬としての漢方薬投与による実験的自己免疫性脳脊髄炎治療効果の検証
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 134

HTLV-I 関連脊髄症 (1)

- HAM と HTLV-I キャリアにおける CTL 機能の比較検討
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 136
- HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) 患者の脳における HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の検討
渡邊 修 (鹿児島大学・神経内科老年病学) 139

| | |
|---|-----|
| ●HTLV-I の細胞間感染伝播における CXCR4 シグナルの関与 中村龍文 (長崎大学・感染免疫学) | 141 |
| HTLV-I 関連脊髄症 (2) | |
| ●HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HBZ 高発現の病因的意義 大原義朗 (金沢医科大学・微生物学) | 144 |
| ●HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の疾患活動性バイオマーカーに関する解析 山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター) | 146 |
| ●HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の慢性炎症における CXCL10 の重要性に関する解析 山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター) | 149 |
| ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (1) | |
| ●GBS 疫学調査：本邦における脱髄型、軸索型の頻度および臨床的特徴 -prospective study の結果から- 楠 進 (近畿大学・神経内科) | 151 |
| ●日本とイタリアにおけるギラン・バレー症候群の免疫学的プロファイル 桑原 聡 (千葉大学・神経内科) | 155 |
| ●Guillain-Barré 症候群、Fisher 症候群における抗グングリオシド抗体 IgG サブクラスと補体活性化能に関する検討 海田賢一 (防衛医科大学・第三内科) | 157 |
| ●Bickerstaff 型脳幹脳炎と Miller Fisher 症候群の患者血清が血液脳関門と血液神経関門に及ぼす影響の解析 神田 隆 (山口大学・神経内科) | 160 |
| ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (2) | |
| ●急性自律性感覚性運動性ニューロパチー (AASMN) 患者血清中の自己抗体の検索 荻野美恵子 (北里大学・神経内科) | 162 |
| ●GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗 GM1/GD1a 複合体抗体の反応性の検討 楠 進 (近畿大学・神経内科) | 164 |
| ●Guillain-Barré 症候群(GBS)における A 波：電気生理学的サブタイプ・遠位潜時の経時変化・抗グングリオシド抗体との相関 園生雅弘 (帝京大学・神経内科) | 166 |
| ●神経超音波検査による AIDP と AMAN の神経断面積の相違に関する検討 郡山達男 (広島市民病院・神経内科) | 168 |
| 慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動性ニューロパチー等 | |
| ●脳幹脳炎における Bickerstaff 型脳幹脳炎の位置づけ 神田 隆 (山口大学・神経内科) | 171 |

| | |
|--|-----|
| ●CIDP と MMN に対する献血グロベニンの調査・反復投与症例における臨床効果 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) | 176 |
| ●抗 Myelin-associated-glycoprotein 抗体陽性 IgM-MGUS ニューロパチーにおける Rituximab 療法の有用性 祖父江元 (名古屋大学・神経内科) | 179 |
| ●MMN と ALS におけるサイトカイン・プロファイル 梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) | 181 |
| 筋炎 | |
| ●抗 Jo-1 抗体陽性筋炎症例の臨床病理学的検討 清水 潤 (東京大学・神経内科) | 183 |
| ●悪性腫瘍合併筋炎の臨床疫学的検討 清水 潤 (東京大学・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(POEMS 症候群)、HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の対象 8 疾患、および関連疾患について研究を行い、以下の成果を得た。

IFN β 中和抗体陽性群は再発回数増加を認めた。OCB 陽性率は MS46.4%、NMO16.1%であった。MS・NMO 疾患活動性マーカーとして osteopontin は有用である。二次進行型 MS で CD5 陽性細胞の割合が低値であった。NMO は CCR6-CCL20 系の破綻が病態を修飾している。カイアシルシフェラーゼ免疫沈降法による新規抗 AQP4 抗体検出系を開発した。LoopA を含むペプチドが NMO での AQP4 の main immunogenic site である。髄液 plasmablasts 増加は NMO 病態バイオマーカーになる。AQP4M1/M23 同時発現 stable transformant を用いた実験系を確立した。アストロサイト自体が分泌する炎症性サイトカインが傷害をきたす。NMOsd では神経変性機構が潜在している可能性がある。MS・NMO・Baló 病ではアストロサイトパチーと脱髄が共に生じている。NMO 非中枢神経系病変として一過性横紋筋融解症や神経根病変が確認された。小児 NMO 有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人、脱髄性疾患における小児 NMO の割合は 4.9%と推計した。高齢発症 NMO は NMOsd が多い。DRB1*0901 が脱髄性疾患共通の抵抗性遺伝子で DRB1*0405 は非 NMO/NMOsd の感受性遺伝子である。NNO 発症早期のステロイドパルスとアフェレンシスの併用療法は重症度軽減に有効である。MS、NMO ともに回復期リハは ADL 改善に有用である。Fingolimod は IFN 無効例にも有効であるが、脈拍数低下は睡眠時に顕著である。また NMOsd へ投与できない。抗 GAD 抗体は低力価と高力価では認識部位が異なる。抗 NMDAR 脳炎患者の腫瘍の免疫組織化学的検討を行った。辺縁系脳炎の多くは抗 LGI-1 抗体を発現していた。橋本脳症・抗 NAE 抗体陽性例で局所脳血流低下がみられた。無為と歩行障害を主徴とする患者血清から synapsin 1a に対する抗体を検出した。MS、Baló 病、CIDP、ALS の疾患特異的な自己抗原の候補が得られた。急性脳梗塞で CD14^{dim}CD16⁺は早期から減少し CD14^{high}CD16⁺は増悪群で増加した。カルジオウイルス感染と MS 発症の関連はなかった。MFG-E8 はミクログリアを神経保護的に誘導する。G-CSF は成熟神経細胞で神経保護作用を有する。ケラタン硫酸プロテオグリカンが EAE 病態を促進する。IL-10 産生 T 細胞や腸管粘膜下層マクロファージの解析が有効乳酸菌種スクリーニングに有効である。TIM-3 経路が MS の新たな治療ターゲットとなる。抗 αV integrin 抗体、フェビキソスタット、紫苓湯などが EAE に有効であった。HAM と HTLV-I キャリア間で CTL 機能に差はない。HAM の大脳病変は HTLV-1 特異的 CTL が関与している。CXCR4 シグナル活性は HTLV-I 細胞間伝播の効率に関与する。HTLV-1 bZIP factor 遺伝子が病態形成に重要である。CXCL9・CXCL10、ネオブテリン濃度などが HAM 疾患活動性マーカーとして有用である。髄液中 CXCL10 は HAM 慢性炎症病巣の形成に重要である。震災後は神経難病患者に対して十分な心理的ケアが必要である。抗 AChR-MIR 抗体は MG 重症度を予測できる。動眼神経炎症候群を提唱した。小児期発症 MG は妊娠年齢前に寛解に持ってゆくべきである。タクロリムスは MG 治療に有用である。抗 Kv1.4 抗体は胸腺腫再発や MG 再燃の指標となる。65 歳以上発症 MG は全身型に移行しやすい。MG では重症度、PSL 内服量、抑うつが QOL に関連する。MG で血清 GRP78 濃度が上昇し、高濃度例は治療反応が良い。過形成胸腺で PDLIM2 遺伝子が見出された。GBS 疫学調査では軸索型の頻度は欧米より高かった。日本とイタリアの GBS の特徴はほぼ同様であった。IgG1 優位 GBS では補体介在性神経障害が主体である。MMP9 と MMP2 が BBE と MFS の差異を規定している。BBE 疫学調査にて発症は約 100 名/年と推算した。GMI-GD1a hybrid dimer は複合体抗体陽性 GBS の病態解析に有用である。豊富な A 波は脱髄性障害を反映する電気生理学的マーカーである。神経超音波検査にて AIDP と AMAN で差を認めた。急性自律性感覚性運動性ニューロパチーの標的抗原を検索中である。GLIP 法による抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体の測定法を確立した。CIDP の DPC 入院日数は 2 峰性になっていた。IVIg は CIDP では罹病期間が短いほどが有効で、MMN では罹病期間が長くても有効である。MMN 患者血清で IL8/CXCL8 の上昇を認めた。抗 MAG 抗体⁺IgM-MGUS ニューロパチーは Rituximab 療法を早期から考慮する。抗 Jo-1 抗体陽性筋炎の筋症状は軽微で筋外症状が主体の症例が多い。炎症性筋疾患で悪性腫瘍合併は 28%であり、臓器は胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。

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 龍児（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）、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）、新野正明（国立病院機構北海道医療センター神経内科）、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・神経医療研究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

檜沢公明（総合花巻病院神経内科）、小川雅文

（国立精神・神経医療研究センター病院神経内科）、小野寺宏（国立病院機構西多賀病院）、海田賢一（防衛医科大学内科学3）、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)、フィンシャー症候群(FS)、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、特発性筋炎等)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

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。

多発性硬化症・視神経脊髄炎(1)

藤原(東北大)は、日本人 MS における IFN β 中和抗体の陽性頻度の検討と臨床的意義の解析を行った。IFN β 投与開始 13-24 ヶ月では中和抗体陽性群は陰性群と比較して有意な再発回数の増加と造影病変の出現頻度を示した。この結果より遅くとも IFN β 投与開始後 1 年で中和抗体の存在を確認することを勧めた。田中(宇多野病院)は、日本人 MS・NMO 患者の痙攣および OCB 陽性率について報告した。OCB 陽性率は MS で 46.4%(13/28 例)、NMO で 16.1%(5/31 例)であった。2004 年全国調査データで生まれ月を検索したところ、LCL(-)群では 1 月と 6 月が増加しており、LCL の有無で生まれ月の分布に差が認められた。清水(東京女子医大)は、MS・NMO 患者の血漿中 osteopontin (OPN) の検討を行ったところ、健常者と比較し有意に高値であり、再発期は寛解期と比べ有意に高値であり、IFN 治療後有意に低下し、EDSS と有意な正の相関が認められたことなどから、血漿中 OPN は MS・NMO の疾患活動性マーカーとして有用と述べた。新野(北海道医療センター)は、二次進行型 MS における CD5 陽性及び陰性 B 細胞 subset を検討し、陽性細胞の割合が IFN 非投与群において健常者群よりも有意に低値であることを示した。西澤(新潟大)は、中枢神経系炎症性脱髄疾患における CCR6 発現 T 細胞を解析し、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 CCR6-CCL20 系による免疫学的監視機構の破綻が病態を修飾している可能性を示唆した。松尾(長崎川棚医療センター)は、カイアシシルシフェラーゼ免疫沈降法を利用し新しい抗 AQP4 抗体検出系を開発した。同方法は簡便であり感度は 92%、かつ定量性を有する。桑原(千葉大)は、Peptide array を用いた検討を行った。抗 AQP 抗体陽性 NMO/NMOsd 患者血清の約半数は LoopA を含むペプチドに反応し同部位が main immunogenic site である可能性を示した。山村(国立精神神経センター)は、髄液 plasmablasts 増加は抗 AQP4 抗体陽性・陰性に関わらず NMO の病態を反映したバイオマーカーになることを示した。さらに plasmablasts は炎症組織移行性を持っていることが示唆され、NMO 病態に多方面で関与している可能性が高いと述べた。

多発性硬化症・視神経脊髄炎(2)

武藤(藤田保健衛大)は、AQP4M1 と AQP4M23 が同時に発現する stable transformant を作製した。NMO 患者血清添加により形態変化をきたすが、M1 または M23 を単独で発現させた細胞では認めないことから、NMO 患者では抗体が直接アストロサイト足突起を障害している可能性が示唆された。神田(山口大)は、AQP4 を強発現したヒトアストロサイト不死化細胞株 (hAST-AQP4) に対する NMO 血清の影響を分析したところ、抗 AQP4 抗体の補体介在性傷害以外にアストロサイト自身が分泌する TNF α 、IFN γ 、IL-17 等のサイトカインが傷害をきたす機序の一つである可能性を指摘した。西澤(新潟大)は、BRBN による認知機能評価、OCT による RNFL 厚の測定、および病理学的な検討から NMOsd では神経変性機構が潜在している可能性を示した。吉良(九州大)は、剖検標本を用いた病理学的解析により、MS・NMO・Baló 病では AQP4 と Cx43 脱落を特徴とするアストロサイトパッチーや MAG 脱落を特徴とする脱髄が共通に生じており、Cx gap junction を介する情報伝達の広汎な障害が病態に関与すると指摘した。藤原(東北大)は、NMO における非中枢神経系病変について報告した。一過性の横紋筋融解症や CNS 病変からの波及と考えられた神経根病変が確認され、いずれも AQP4 の発現部位に関連すると推測された。原(九州大)は、我が国の小児 NMO 有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人と推計し、小児脱髄性疾患における小児 NMO の割合は 4.9%であると報告した。自験例では大半が女兒で、8 歳以降の発症で、平均再発回数は 0.7 回/年であった。NMOsd は多くが単相性の長大脊髄炎であり NMO と異なる可能性があることを指摘した。小川(国立精神神経センター)は、高齢発症者 NMO について視神経炎あるいは脊髄炎のみの症例があるため積極的に抗 AQP4 抗体測定を行う価値があると述べた。吉良(九州大)は、脱髄性疾患の疾患感受性因子について検証したところ、DRB1*0901 が共通の疾患抵抗性遺伝子で、non-NMO/NMOsd では DRB1*0405 が疾患感受性遺伝子であった。DRB1*0405 を有さない患者は DRB1*1501 が感受性遺伝子で EB ウイルス感染率が高く、欧米型 MS の特徴を示した。IL-7RArs6897932 遺伝子多型は DRB1*0405 と相互作用する場合にのみ日本人 MS

疾患感受性に寄与した。剖検脳では NMO・MS にかかわらず AQP4 が病巣形成に関連する群と関連しない群が存在していることなどを報告した。野村(埼玉医大)は、NNO 発症早期からステロイドパルス療法にアフェレシス療法を併用する治療は従来の治療方法と比較して増悪期の速やかな脱却と重症度の軽減に有用であると述べた。郡山(広島市民病院)は、MS では回復期リハにより能力低下の改善を認め、NMO では再発回数が少ない症例はリハ介入によって EDSS 改善が得られやすい傾向にあり、障害度が高くても積極的に行う必要があると述べた。田中(宇多野病院)は、Fingolimod 使用経験を報告した。脈拍数は服薬6時間以内には問題はなかったが睡眠時に45以下に減少した患者が複数いたこと、投与8時間後からリンパ球は減少し2週後に200以下になった例があったことなどを紹介し、同薬は内服薬で手軽であるが MS 治療の第一選択薬ではないと述べた。斎田(民医連中央病院)は、Fingolimod 投与43例3.5年間の観察から、IFN無効例にも高い有効性があり、効果発現は投薬早期から見られるが約6ヵ月で最大となることを示した。適応判断には NMO 特徴的所見の否定が重要であること、約10%に効果不十分例が存在することなどを報告した。

脳炎・脳症

水澤(東京医科歯科大)は、低力価の抗 GAD 抗体陽性で小脳失調を示す患者の臨床像は高力価陽性例と差はなかったが、その髄液は小脳シナプス伝達への抑制効果を認めなかったことから、低力価抗体と高力価抗体では GAD65 に対する認識部位が異なる可能性があるとして述べた。低力価陽性で小脳失調症を示した症例の IVIg 治療前後の病態を定量的運動指令解析システムで検討したところ、発症後15年以上を経過しても治療が有効であったことから細胞変性に至らない機能的なレベルに留まっている病巣があることが示唆された。池田(信州大)は、卵巣奇形腫と抗 NMDAR 脳炎との因果関係について同脳炎患者から摘出した腫瘍と非脳炎患者からの腫瘍の免疫組織化学的検討を行った。渡邊(鹿児島大)は、抗 VGKC 複合体抗体関連症候群における標的抗原を調べたところ多くの症例が複数の自己抗体を有しており、症状の発現に自己抗体の量比が関連する可能性があ

ると述べた。辺縁系脳炎の多くは抗 LGI-1 抗体を発現していた。米田(福井大)は、橋本脳症および抗 NAE 抗体陽性症例において、脳血流 SPECT で特徴的な局所脳血流低下を明らかにし、精神症状との関連を指摘した。千葉(杏林大)は、臨床的に免疫性神経疾患が疑われる患者血清に対し各種組織抽出総蛋白分画を抗原とするウエスタンブロット法にて抗体スクリーニングを行ったところ、無為と歩行障害を主徴とし大脳の白質病変と萎縮を伴った患者血清から synapsin 1a に対する抗体を検出した。三木(愛媛大)は、MS、Baló 病、CIDP、ALS の自己抗体プロファイルを調べたところ、各疾患において必ずしも病的とは限らないと疾患特異的な自己抗原の候補が得られた。松井(金沢医大)は、急性脳梗塞患者における単球免疫動態について検討したところ、CD14^{dim}CD16⁺分画率は早期から減少し単球不活化現象の因子と考えられた。また CD14^{high}CD16⁺分画率は症状進行群で有意に増加しており脳梗塞後の免疫応答に重要な役割を担っている可能性があるとして述べた。

神経免疫の基礎研究

大原(金沢医大)は、ヒトカルジオウイルス感染と MS 発症について検証したが関連性は証明できなかった。錫村(名大)は、神経保護ミクログリアによる慢性神経炎症制御を調べたところ、MFG-E8 はミクログリアの貪食シグナルを誘導するとともに HO-1 発現を介した抗酸化作用および抗炎症作用によりミクログリアを神経保護的に誘導することを見出した。さらに錫村は、G-CSF は成熟神経細胞においてネプリライシンの機能を活性化し $\alpha\beta$ 分解能を亢進させて神経保護作用を有することを示し、G-CSF がアルツハイマー病における新規治療となる可能性があるとして述べた。

動物モデルの解析

楠(近畿大)は、ケラタン硫酸プロテオグリカンが実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)病態に促進的に機能していることを示し、プロテオグリカンの調節が新たな治療標的となると述べた。中辻(大阪大)は、乳酸菌投与に伴う IL-10 産生細胞 T 細胞や腸管粘膜下層マクロファージに対する乳酸菌の反応性を解析することが、有効菌種スクリーニングおよび新しい治療薬の開発に有効であると報告した。

高(信州大)は、タイラー脳脊髄炎ウイルス誘導免疫性脱髄疾患マウス(TMEV-IDD)などを用いた実験を行い、TIM-3/Galectin-9はTMEV-IDDの麻痺症状抑制に関与していることを示した。TIM-3経路がMSの新たな治療ターゲットとなる可能性があると述べた。さらに高は、TMEV-IDDの症状悪化に αV integrinが関与していることを示し、新規治療薬として抗 αV integrin抗体が利用できる可能性があることを報告した。中辻(大阪大)は、抗酸化作用を有する新規高尿酸血症治療薬フェブキソスタットがEAEに対して有効であることを示し、血液脳関門での炎症細胞浸潤抑制やミクログリアからのiNOS発現抑制などの作用機序を考察した。松井(金沢医大)は、抗炎症作用を持つ紫苓湯がEAE発症を予防する効果があることを報告し、漢方薬がMS治療の補助薬となる可能性を示した。

HTLV-1関連脊髄症

出雲(鹿児島大)は、HTLV-1関連脊髄症(HAM)とHTLV-IキャリアにおけるCTL機能の比較検討を行ったところ、サイトカイン、ケモカイン、および抗原特異的脱顆粒については差がなかったと報告した。渡邊(鹿児島大)は、HAM剖検症例脳の解析により、CTLは血管周囲腔および脳実質内のどちらにも認められ、HAM患者のMRI検査でよく見られる大脳病変はHTLV-1特異的CTLが関与した炎症である可能性があると述べた。中村(長崎大)は、CXCR4シグナルの活性化はHTLV-1の細胞間伝播の効率に関与している可能性があることを指摘した。キャリア由来のTL-Suに比較して細胞間伝播効率がよいHCT-5ではCXCR4シグナルを活性化するSDF-1 α 以外の因子を発現している可能性が示された。大原(金沢医大)は、HBZ(HTLV-1 bZIP factor)遺伝子がHAM患者において病態形成に極めて重要な遺伝子であることを示唆した。HBZ遺伝子を標的としたワクチンや薬剤によってHTLV-1関連疾患の治療・予防法を確立したいと述べた。山野(聖マリアンナ大)は、HAMの疾患活動性バイオマーカーを解析し、髄液細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL9・CXCL10濃度は疾患活動性マーカーとして有用であると指摘した。またバイオマーカー濃度により「活動性」と「非活動性」などに分類され、治療方針を決定する上でも有用であると述べた。また山野は、HAM患者髄

液中の炎症性ケモカインを解析し、Th17に発現するCCR6リガンドやTh2・Tregに発現するCCR4リガンドは検出されず、Th1に発現するCXCR3リガンドとCCR5リガンド、なかでもCXCL9とCXCL10が高い濃度を示すことを明らかにした。特にCXCL10はHAMの慢性炎症病巣の形成に重要な役割を果たしていると考えた。

重症筋無力症

吉川(金沢大)は、平成19年の能登半島震災後の神経難病患者の心理的状況についてアンケート調査を解析したところ、高齢者、女性、ADL低下者は心理的弱者になり易いことがわかった。疾病自体が身体的・心理的影響を与える神経難病患者には十分な配慮が必要であると指摘した。本村(長崎大)は、AChR α サブユニットの外側端に存在するAChR-MIRに対する抗体がMG症状の重症度をよりよく予見し、眼筋型と全身型を区別する上で有用であることを見出した。また本村は、急性発症の動眼神経麻痺、MRIで明らかに動眼神経自体の異常を証明できる(できればGd造影効果あり)、ステロイドパルス療法が著効すること、の3条件を満たすものを動眼神経炎症候群と提唱した。野村(瀬川クリニック)は、妊娠出産した小児期発症MG17例について報告した。寛解症例が多く、非寛解例も軽症であり妊娠時に内服していた4例中3例は内服中止できた。内服継続例もPSL5mg/隔日でのコントロールが可能であった。新生児全例(22例)にMG症状を呈したものはなかった。以上より、小児期発症MGは可及的早期の診断と治療により妊娠年齢前に寛解に持ってゆくべきである。藤井(名古屋市大)は、タクロリムス投与中の自験28例について投薬量・血中濃度とMG症状のコントロールについて検討し、同薬剤の安全性や有効性を確認した。鈴木(慶應大)は、胸腺腫関連MGの長期予後について検討し、抗Kv1.4抗体の検出は胸腺腫再発やMG再燃の指標となることを示した。梶(徳島大)は、65歳以上発症MGは50歳以上64歳以下発症よりも全身型に移行しやすいため、発症早期から積極的な治療を考慮すべきであると述べた。新野(北海道医療センター)は、65歳以上の高齢発症MGに対する治療を検証したところ、球症状や重症度の高いものが見られ、高齢であることや合併症のため胸腺摘出術やステロイド

治療を控える傾向が強いことを認めた。檜沢(総合花巻病院)は、評価スケール MG-QOL15 日本語版を検証したところ日本人 MG 患者において十分な信頼性と妥当性を示した。調査時重症度、PSL 内服量、抑うつが MG-QOL15 高値(低 QOL)に関連し、PSL 5-6mg/日以下で日常生活に支障ないレベルを達成することが到達目標と考えられた。吉川(金沢大)は、MG では血清 GRP78 濃度が有意に上昇し、高濃度症例は治療による抗 AChR 抗体価が低下しやすいくことを示した。血清 GRP78 濃度と MGFA 分類、反復神経刺激検査の結果との間には関連はなかった。小野寺(西多賀病院)は、正常胸腺と過形成胸腺における mRNA 発現プロファイルをマイクロアレイにて比較した。上皮・血管系と免疫細胞との相互作用に関連する多くの遺伝子の発現レベルが変化し、過形成胸腺において発現レベルが低下する遺伝子のなかで自己免疫疾患に関連する遺伝子 PDLIM2 が見出された。

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群など
楠(近畿大)は、GBS疫学調査の結果を報告した。病型はHo診断基準ではAIDP 42%、AMAN 18%、unclassified 40%、Hadden基準ではdemyelinating 53%、axonal 15%、equivocal 26%、normal 6%であり、軸索型の頻度が欧米より高かった。Hadden分類での軸索型は回復不良であり、抗GM1-IgG抗体は軸索型の指標と考えられた。FSはGBSに対して約3分の1の発生頻度であった。桑原(千葉大)は、日本とイタリアにおけるGBSを比較検討したところ、免疫学的(抗ガングリオシド抗体)、電気生理学的(AIDP、AMANの頻度)プロファイルはほぼ同様であり、これまでに指摘されているような欧米とアジアの病型に大きな違いはない可能性があるとして指摘した。海田(防衛医大)は、GBSとFSにおける抗ガングリオシド抗体IgGサブクラスと補体活性化能に関して検討したところ、IgG1サブクラス優位のGBSでは補体介在性神経障害が神経障害作用の主体と考えられ補体活性化能と重症度は正の相関をもつことを示した。神田(山口大)は、Bickerstaff型脳幹脳炎(BBE)とMiller Fisher症候群(MFS)の患者血清が血液脳/血液神経関門に及ぼす影響を解析した結果、液性因子により脳微小血管内皮細胞からautocrineに産生されるMMP9とMMP2がBBEとMFSでの血液脳関門破綻の差異を規定している可能性があるとした。

また神田は、BBEの全国疫学調査を行い本邦における年間発症数は約100名と推算した。一年で人口127万人当たり1人が発症していることになり、GBSの約1/15に相当する。男女比や発症年齢はGBSの調査結果と類似した。IgG抗GQ1b抗体陽性率は75%であった。症状は三主徴に加え、四肢末梢の異常感覚、口咽頭筋麻痺、腱反射の低下消失、眼球運動の外転制限優位など特徴がみられた。診断基準でDefinite BBEは良好な転帰をとり、Probable BBE(非典型例)では後遺症をきたす傾向がみられた。楠(近畿大)は、GM1-GD1a hybrid dimerを用いて抗GM1/GD1a複合体抗体の反応性を検討したところ、同dimerに対して、抗複合体抗体陽性の12例中10例が強く反応したことから、同dimerは複合体類似の構造を有することを確認した。同dimerは抗複合体抗体陽性GBSの病態解析に有用であるとした。園生(帝京大)は、GBSにおける豊富なA波は既存の電気生理学的診断基準では表現しきれない抗体に媒介されない脱髄性障害をより正確に反映する電気生理学的マーカーとして期待されると述べた。郡山(広島市民病院)は、神経超音波検査によるGBSの神経断面積を検討したところ、AIDPでは生理的絞扼部神経断面積の和がAMANに比して有意に大きく、神経肥厚の程度が強くなっているものと考察した。各神経中間部最大値の和は有意差を認めなかったが、AMANでは中間部で神経肥厚が他と比べて軽度になる傾向があった。荻野(北里大)は、急性自律性感覚性運動性ニューロパチーに特異的な標的蛋白抗原を検索中である。松尾(長崎川棚医療センター)は、急性自律性ニューロパチーにおける抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体についてGLIP法による測定法を確立した。同法は従来法と比較して高感度である可能性が示された。

慢性炎症性多発神経炎、多巣性運動ニューロパチー、その他免疫性ニューロパチー

荻野(北里大)は、医療費構造について高額薬品であるIVIgが用いられるCIDPの入院日数について検証した。医科入院では5日間をピークとする1峰性を示したが、DPC入院では13日目との2峰性になっていた。5日間入院では大幅な赤字となり、13日程度まで入院させないと採算がとれない制度が背景に有る可能性を指摘した。梶(徳島大)は、CIDPとMMNに対するIVIgの調査を行ったと

ころ、CIDP は罹病期間が短いほど治療効果が得られやすい傾向にあり、MMN では罹病期間が長くてもIVIgは有効であることが明らかになった。さらに梶は、MMNとALSにおけるサイトカイン・プロファイルを解析し、MMN患者の血清ではNK細胞に関連するサイトカイン(IL15, IFN- γ)の変動は認めず、IL8/CXCL8の上昇を認めたことを報告した。祖父江(名古屋大)は、抗MAG抗体⁺IgM-MGUSニューロパチーにおけるRituximab療法の有用性について報告した。治療有効群は罹病期間が短く形態学的変化が比較的軽い時期に治療を開始した症例であったため、本疾患ではRituximab療法を発症早期から考慮する必要があると述べた。

筋疾患

清水(東京大)は、抗Jo-1抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討を行った。臨床所見からは、本抗体陽性症例は間質性肺炎の合併率が高く、筋症状は軽微で筋外症状が主体の症例が多かった。皮疹を有する症例も多くみられた。筋病理所見からは、筋線維自体の変化は軽微である症例が多く、一部では筋線維自体の変化に比してHLA-abc、DRの発現が顕著であった。HLA-abc、DRの間質への染色亢進を認める例もあることから、筋自体よりも間質への免疫異常が病態機序の中心となっている可能性があると考えられた。さらに清水は、悪性腫瘍合併筋炎の臨床疫学的検討を行った。208例の炎症性筋疾患において悪性腫瘍合併率は28%であり、悪性腫瘍合併例は13/53例で悪性腫瘍が筋炎発症に先行した。また77%が筋炎の症状出現から前後3年以内に、45%が前後3カ月以内に悪性腫瘍が指摘された。悪性腫瘍の臓器別では胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。膠原病の合併頻度は低く、典型的皮疹の合併率は高かった。ステロイド内服がCK低下やADL改善に有効なことが多かったが、癌発見時にすでに進行癌であることが多く、癌が予後決定因子となっていた。

C. 結論

(1) IFN β 中和抗体陽性群は陰性群と比較して再発回数増加や造形病変出現の傾向があった。
(2) OCB陽性率はMSで46.4%、NMOで16.1%であった。2004年全国調査データでLCLの有無で

生まれ月の分布に差が認められた。

(3) 血漿中osteopontinはMS・NMOの疾患活動性マーカーとして有用である。

(4) 二次進行型MSにおけるCD5陽性細胞の割合が健常者群よりも有意に低値であった。

(5) NMOはCCR6-CCL20系による免疫学的監視機構の破綻が病態を修飾している。

(6) カイアシルシフェラーゼ免疫沈降法を利用した新規抗AQP4抗体検出系を開発した。

(7) LoopAを含むペプチドがNMOにおけるAQP4のmain immunogenic siteである。

(8) 髄液plasmablasts増加は抗AQP4抗体陽性・陰性によらずNMO病態バイオマーカーになる。

(9) AQP4M1とAQP4M23が同時に発現するstable transformantを用いた実験系を確立した。

(10) AQP4強発現ヒトアストロサイト不死化細胞株の実験ではアストロサイト自体が分泌する炎症性サイトカインが傷害をきたす。

(11) BRBN、OCT、病理学的検討からNMOsdでは神経変性機構が潜在している可能性がある。

(12) MS・NMO・Baló病ではAQP4とCx43脱落を特徴とするアストロサイトパチーやMAG脱落を特徴とする脱髄が共通に生じている。

(13) NMOの非中枢神経系病変として一過性横紋筋融解症やCNS病変からの波及と考えられた神経根病変が確認された。

(14) 小児NMO有病率は小児人口10万人当たり0.07人、小児脱髄性疾患における小児NMOの割合は4.9%と推計した。

(15) 高齢発症NMOsdは視神経炎または脊髄炎のみの症例がある。

(16) DRB1*0901が脱髄性疾患共通の抵抗性遺伝子で、非NMO/NMOsdではDRB1*0405が感受性遺伝子である。

(17) NNO発症早期のステロイドパルス療法とアフェシス療法の併用は重症度軽減に有効である。

(18) MS、NMOともに回復期リハビリテーションはADL改善に有用である。

(19) Fingolimodによる脈拍数低下は睡眠時に極端に低下する例があった。

(20) FingolimodはIFN無効例にも有効であるが、NMOの特徴を有する症例に投与してはいけない。

(21) 抗GAD抗体は低力価抗体と高力価抗体ではGAD65に対する認識部位が異なる可能性がある。

- (22) 抗 NMDAR 脳炎患者および非脳炎患者から抽出した腫瘍の免疫組織化学的検討を行った。
- (23) 辺縁系脳炎の多くは抗 LGI-1 抗体を発現していた。抗 VGKC 複合体抗体関連症候群の多くが複数の自己抗体を有していた。
- (24) 橋本脳症・抗 NAE 抗体陽性症例において SPECT で特徴的な局所脳血流低下がみられた。
- (25) 無為と歩行障害を主徴とし大脳白質病変と萎縮を伴った患者血清から synapsin 1a に対する抗体を検出した。
- (26) MS、Baló 病、CIDP、ALS の自己抗体プロファイルにて疾患特異的自己抗原の候補が得られた。
- (27) 急性脳梗塞では CD14^{dim}CD16⁺ 分画率は早期から減少し、CD14^{high}CD16⁺ 分画率は症状進行群で増加してした。
- (28) ヒトカルジオウイルス感染と MS 発症の関連性は証明できなかった。
- (29) MFG-E8 はミクログリアの貪食シグナルを誘導し HO-1 発現を介した抗酸化作用や抗炎症作用によりミクログリアを神経保護的に誘導する。
- (30) G-CSF は成熟神経細胞においてネプリライシンの機能を活性化し神経保護作用を有する。
- (31) ケラタン硫酸プロテオグリカンが EAE 病態に促進的に機能している。
- (32) IL-10 産生細胞 T 細胞や腸管粘膜下層マクロファージに対する乳酸菌の反応性解析が有効菌種スクリーニングに有効である。
- (33) TIM-3 経路が MS の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。
- (34) MS の新規治療薬として抗 αV integrin 抗体が利用できる可能性がある。
- (35) 新規高尿酸血症治療薬フェブキソスタットは EAE に対して有効である。
- (36) 紫苓湯が EAE 発症を予防する効果がある。
- (37) HAM と HTLV-I キャリアにおける CTL 機能に差がなかった。
- (38) HAM 患者の大脳病変は HTLV-I 特異的 CTL が関与した炎症である。
- (39) CXCR4 シグナルの活性化は HTLV-I の細胞間伝播の効率に関与している可能性がある。
- (40) HTLV-I bZIP factor 遺伝子が HAM 病態形成に重要な遺伝子である。
- (41) 髄液細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL9・CXCL10 濃度は HAM 疾患活動性マーカーとして有用である。
- (42) 髄液中 CXCL10 は HAM の慢性炎症病巣の形成に重要な役割を果たしている。
- (43) 能登半島震災後の神経難病患者は高齢者、女性、ADL 低下者が心理的弱者になり易かった。
- (44) 抗 AChR-MIR 抗体は MG 重症度を予見し、眼筋型と全身型を区別する上で有用である。
- (45) 動眼神経炎症候群を提唱した。
- (46) 小児期発症 MG は可及的早期の診断と治療により妊娠年齢前に寛解に持ってゆくべきである。
- (47) タクロリムスは MG 症状のコントロールに有効かつ安全であった。
- (48) 抗 Kv1.4 抗体は胸腺腫再発や MG 再燃の指標となる。
- (49) 65 歳以上発症 MG は全身型に移行しやすいため早期から積極的に治療すべきである。
- (50) 65 歳以上発症 MG は球症状や重症度の高いものが見られる。
- (51) MG-QOL15 日本語版では重症度、PSL 内服量、抑うつが低 QOL に関連していた。
- (52) MG で血清 GRP78 濃度が上昇し、高濃度例は抗 AChR 抗体価が治療で低下しやすい。
- (53) 過形成胸腺において自己免疫疾患に関連する遺伝子 PDLIM2 が見出された。
- (54) GBS疫学調査を行った。軸索型の頻度は欧米より高く、抗 GM1-IgG 抗体はその指標と考えられた。また FS は GBS に比して約 1/3 の頻度であった。
- (55) 日本とイタリアにおける GBS を比較検討したところプロファイルはほぼ同様であった。
- (56) IgG1 サブクラス優位の GBS では補体介在性神経障害が神経障害作用の主体と考えられた。
- (57) MMP9 と MMP2 が BBE と MFS での血液脳関門破綻の差異を規定している可能性がある。
- (58) BBE 疫学調査を行い、年間発症数は約 100 名と推算した。IgG 抗 GQ1b 抗体陽性率は 75% であった。Definite BBE は良好な転帰をとり、Probable BBE では後遺症をきたす傾向がみられた。
- (59) GM1-GD1a hybrid dimer は抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性 GBS の病態解析に有用である。
- (60) GBS における豊富な A 波は脱髄性障害を反映する電気生理学的マーカーとして期待される。
- (61) 神経超音波検査にて AIDP では生理的絞扼部神経断面積の和が AMAN に比して大きい。
- (62) 急性自律性感覚性運動性ニューロパチーに

特異的な標的蛋白抗原を検索中である。

(63) GLIP法による抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体の測定法を確立した。

(64) CIDP の入院日数は DPC 入院では 5 日間と 13 日目との 2 峰性になっていた。

(65) CIDP は罹病期間が短いほど IVIg が有効で、MMN では罹病期間が長くても IVIg は有効である。

(66) MMN 患者血清では IL8/CXCL8 の上昇を認めた。

(67) 抗 MAG 抗体⁺IgM-MGUS ニューロパチーは Rituximab 療法を早期から考慮する必要がある。

(68) 抗 Jo-1 抗体陽性筋炎は間質性肺炎の合併率が高く、筋症状は軽微で筋外症状が主体の症例が多い。筋自体よりも間質への免疫異常が病態機序の中心となっている可能性がある。

(69) 炎症性筋疾患において悪性腫瘍合併率は 28% であった。臓器別では胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。癌が予後決定因子となっていた。

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

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 (特許出願中、特開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 (特許出願中、特願 2011-226209) ; 中村龍文 : HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤

③ (特許出願中、特願 2011-269262) ; 中村龍文 : 排尿障害の予防・治療剤

④ (特願 2011-268019) ; 山野嘉久、安藤仁、佐藤知雄: 出願年月日 (2011年12月7日) HTLV-I 関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法

II. 分 担 研 究 報 告

日本人 MS における IFN β 中和抗体の陽性頻度の検討と臨床的意義の解析

班 員 藤原一男¹⁾

共同研究者 中島一郎²⁾、サトウダグラス²⁾、深澤俊行³⁾、清水優子⁴⁾、富沢雄二⁵⁾、横山和正⁵⁾、三須建郎¹⁾、糸山泰人⁶⁾、青木正志²⁾

研究要旨

インターフェロン β 製剤 (IFN β) 治療中の多発性硬化症 (MS) 229 例において、ルシフェラーゼ・レポータージーン法を用いて IFN β 中和抗体価を測定した。IFN β -1a 投与中 77 例中の 4 例 (5.2%)、IFN β -1b 投与中 152 例中の 46 例 (30.3%) で中和抗体が陽性であった。IFN β -1a の 4 例および IFN β -1b の 14 例は高抗体価であり、臨床経過への影響が懸念された。測定症例の過去 1 年間の再発回数および脳 MRI における造影病変の有無を解析したところ、IFN β 投与開始 13 ヶ月～24 ヶ月の症例群において中和抗体陽性群が陰性群と比較して有意な再発回数の増加と造影病変の出現頻度を示した。このことは、IFN β 投与開始 2 年以内における中和抗体の影響を示しており、遅くとも投与開始後 1 年で中和抗体の存在を確認することが勧められる。

研究目的

多発性硬化症 (MS) における標準的な再発予防、進行抑制療法はインターフェロン β (IFN β) であるが、IFN β は数年以上継続して使用することにより、一部 (5-30%) の患者血清中に中和抗体が出現し、IFN β の効力を失活させ、臨床的な増悪をもたらすことが知られている。欧米においてこの IFN β 中和抗体の測定は一般的であり、中和抗体が陽性で、臨床的な活動性が認められる場合は、IFN β の治療を中止し、他剤への切り替えが強く推奨されている⁽¹⁾。しかしながら、従来日本において、多発性硬化症の治療に保険診療が認められているのは IFN β のみであったため、IFN β が無効あるいは IFN β が副作用で使用不能であ

っても、次のオプションがなく、これまで中和抗体の意義について重要視されていなかった。最近、日本において初の経口剤となるフィンゴリモドが発売された。IFN β が無効な場合の選択肢が出来たことにより、IFN β 中和抗体によって IFN β の効果が期待できない患者の正確な見極めが必要になってくる。今回は、ヨーロッパで標準となっている IFN β 中和抗体の測定法を導入し、国内 4 施設における IFN β 治療中の MS 患者 229 例で血清 IFN β 中和抗体を測定し、その頻度および臨床症状との関連を解析した。

研究方法

国内 4 施設において、IFN β 治療中の計 229 例 (IFN β -1a 77 例、IFN β -1b 152 例) の MS を対象に文章にて同意を取得の上、採血を行い、血清を用いて盲検で IFN β 中和抗体を測定した。測定法には、国際的に標準となった測定法で、簡便かつ高感度なルシフェラーゼ・レポータージ

-
- 1) 東北大学大学院多発性硬化症治療学
 - 2) 東北大学医学部神経内科
 - 3) さっぽろ神経内科クリニック
 - 4) 東京女子医科大学神経内科
 - 5) 順天堂大学医学部神経内科
 - 6) 国立病院機構精神・神経医療研究センター病院

ーン法(2)を用い、その抗体価(tenfold-reduction unit: TRU)を算出した。IFN β 中和抗体測定後に、採血時に記入された患者臨床情報を基にIFN β 中和抗体の臨床的意義を解析した。今回は、過去1年間の再発回数および脳MRIにおける造影MRIの有無を主な評価項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会をはじめ、各施設における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

IFN β -1aの77例中4例(4.2%)、IFN β -1bの152例中46例(30.3%)でIFN β 中和抗体が陽性であった。治療の変更が推奨される高抗体価(IFN β -1a 100TRU以上、IFN β -1b 400TRU以上)の症例は、IFN β -1a 4例(5.1%)、IFN β -1b 14例(9.2%)であり、IFN β -1aは抗体陽性例全例が高抗体価であった。IFN β 治療1年後からIFN β 中和抗体陽性頻度が大幅に上昇する傾向が見られた。IFN β 中和抗体陽性の症例の一部は臨床的な活動性が認められた。IFN β 中和抗体陽性群と陰性群に分けて解析したところ、IFN β 投与開始13-24ヶ月の症例群において、過去1年間の再発回数および造影病変の有無において有意差が認められた。

考察

IFN β 中和抗体はこれまでの報告では投与開始1年以上経過してから出現し、数年後における臨床経過への影響が指摘されていた。今回の結果においては、投与開始1年後から

IFN β 中和抗体の陽性頻度は上昇し、投与開始2年以下での臨床的な影響が示された。投与開始2年以上の症例では有意な差はなかったものの、臨床的に不安定な症例はすでに治験等を利用して他剤へ変更されている可能性があると考えられた。

結論

日本人MSにおいても、海外の報告と同程度のIFN β 中和抗体陽性頻度が確認された。本調査の結果から、IFN β 治療1年間後から定期的にIFN β 中和抗体を測定するところが望ましいと考えられる。特に高抗体価が続く場合は、臨床的な影響が強く懸念されるため、注意深い臨床的な観察と治療法変更の検討が必要と考えられる。

文献

1. Polman CH, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 740-50.
2. Lam R, et al. Validating parameters of a luciferase reporter gene assay to measure neutralizing antibodies to IFNbeta in multiple sclerosis patients. *J Immunol Methods.* 2008; 336: 113-8.

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