

10歳以下で発症した多発性硬化症患者の臨床的特徴

研究分担者 原 寿郎¹⁾

共同研究者 鳥巢 浩幸¹⁾、酒井 康成¹⁾、實藤 雅文¹⁾、石崎 義人¹⁾、
吉良 潤一²⁾、楠 進³⁾、日本小児免疫性脳炎研究グループ

研究要旨

我々は、小児脱髄性疾患の全国調査の結果をもとに、日本人小児 MS の発症年齢による臨床的特徴の違いを検討した。集積された小児 MS 58 例のうち、10 歳以下発症の年少小児 MS は 39 例（男 13 女 26、性比 1:2）、11 歳以上発症の年長小児 MS は 19 例（男 7 女 12、性比 1:1.7）であった。年少小児 MS はけいれんの頻度が高く（36% vs. 19%, $p = 0.13$ ）、オリゴクローナルバンドの検出率が低く（3% vs. 41%, $p = 0.00014$ ）、MRI での皮質下白質病変の頻度が高かった（85% vs. 56%, $p = 0.040$ ）。視力障害、髄液細胞数増多の頻度、3 個以上の MRI 側脳室周囲病変の頻度、平均 EDSS、平均再発回数に差を認めなかった。我が国で認める MS の性差は思春期に伴う性ホルモンの変化のみでは説明できないと考えられた。また、年少小児と年長小児 MS の臨床像の違いは、年少小児の有する、けいれん閾値の低さ、脳の解剖学的未熟性、免疫応答の未熟性が関与すると考えられた。

研究目的

近年、多発性硬化症(MS)の国際診断基準は、早期の治療開始を考慮して、MRI 所見を積極的に採用しながら改訂されてきている。しかし、10 歳以下の小児に対する MRI 基準の適応は難しいとされ、髄液所見でも 10 歳以下の小児は、他の小児 MS 患者と比較して IgG index 上昇の頻度が有意に低いことが報告されている¹⁾。このため、小児 MS 患者のうち 10 歳以下の症例は、他の小児 MS 患者と分けて解析する必要があると考えられる。今回、我々は、小児脱髄性疾患

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)

2) 九州大学大学院医学研究院神経内科

3) 近畿大学医学部神経内科

の全国調査で得られた結果をもとに日本人小児 MS の発症年齢による臨床的特徴の違いを検討した。

研究方法

全国疫学調査は、標準的な疫学手法を用いて、全国の小児科を標榜する病院(950 施設)に対して患者数調査(一次調査)を実施した後、臨床像に関する調査(二次調査)を実施した。対象は 2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日の 3 年間に当該施設を受診した小児急性脱髄性疾患患者とした。MS の診断は International pediatric MS Study Group による定義案²⁾を用いた。二次調査では、一次調査にて患者ありと回答のあつ

た施設に対し調査票を送付し、患者背景（発症年齢、性）、臨床症候、検査所見、MRI 画像、過去 1 年間の治療方法、障害度 (EDSS、視力障害、脊髄機能)、合併症に関して調査した。

(倫理面への配慮)

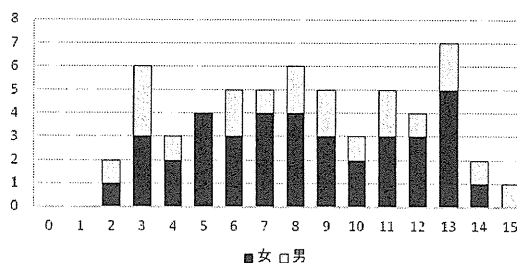
本調査研究は、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得ている (20-64 号)。

研究結果

小児 MS 患者 58 例中、10 歳以下で発症した年少小児 MS は 39 例 (男 13 女 26)、11 歳以上で発症した年長小児 MS は 19 例 (男 7 女 12) であった (右図)。発症時の症候は、けいれんを年少小児 MS で 14 例 (36%)、年長小児 MS で 3 例 (19%) に認めた ($p=0.13$)。小脳症状は年少小児 MS で 6 例に認めたが、年長小児 MS では認めなかった。視力障害は、年少小児 MS 21 例 (54%)、年長小児 MS 9 例 (47%) に認められた。髄液所見は、細胞増多を年少小児 MS 26 例 (67%)、年長小児 MS 14 例 (74%) に認め、平均蛋白は年少小児 MS 29.6 mg/dl、年長小児 MS 29.8 mg/dl で差を認めなかったが、オリゴクローナルバンド(OCB)は、年少小児 MS で 32 施行例中 1 例 (3%)、年長小児 MS では 17 例中 7 例 (41%) と明らかな相違を認めた ($p=0.0014$)。MRI では、皮質下白質病変を示す割合が、年少小児 MS で 28 例 (85%) に対し、年長小児 MS では 9 例 (56%) であった ($p=0.040$)。3 個以上の MRI 側脳室周囲病変は、年少小児 MS 11 例 (32%)、年長小児 MS 8 例 (50%) であった。基底核・視床病変は、年少小児 MS 15 例 (46%)、年長小児 MS 5 例 (31%) であり、脳梁病変は、年少小児 MS 3 例 (9%)、年長小児 MS 3 例 (19%) であった。脳幹病変は、

年少小児 MS で 15 例 (40%)、年長小児 MS で 6 例 (35%) であり、脊髄病変は、年少小児 MS 7

小児MS年齢分布



例 (25%)、年長小児 MS 6 例 (43%) であった。視神経病変は、年少小児 MS 9 例 (29%)、年長小児 MS 11 例 (58%) であった。予後に関しては、平均 EDSS で、年少小児 MS 1.3、年長小児 MS 0.6 であった。平均再発回数は、年少小児 MS で 0.74 回/年、年長小児 MS で 0.98 回/年であった。

考察

本調査により、我が国の 10 歳以下発症の小児 MS の男女比は 1:2 であり、年長小児とほぼ同じ比率であることが明らかとなった。欧米では年少小児 MS は成人と異なり、性差が認められなかったという報告³⁾があり、その原因として年少児では性ホルモンの影響が少ないことが考察されている。しかし、我が国では年少小児 MS でも性差を認めていることから、小児 MS の性差は思春期に伴う性ホルモンの変化のみでは説明できないと考えられる。我が国と欧米の年少小児 MS における性差の相違は、我が国と欧米の小児 MS の相違を反映すると考えられる。

我が国の 10 歳以下発症の小児 MS 患者の特徴として、けいれん出現の頻度が高く、MRI 上皮質下白質病変を認める頻度が高く、髄液 OCB の

出現頻度が低いことが明らかになった。年少小児 MS と年長小児 MS の臨床像の違いは、年少小児の有する、けいれん閾値の低さ、脳の解剖学的未熟性、免疫応答の未熟性が関与すると考えられる。

結論

我が国の 10 歳以下発症の小児 MS の男女比は 1:2 であり、成人 MS と同様の傾向を認め、海外での小児 MS の報告と異なる結果であった。また、10 歳以下発症の小児 MS 患者は、11 歳以上発症の MS 患者と比較して、けいれんの出現頻度や MRI での皮質下白質病変の頻度が高く、髄液中のオリゴクローナルバンドの出現率が低く、海外の年少 MS で認める傾向と一致していた。

文献

1. Chabas D, et al. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology* 2010; 74: 399-405.
2. Krupp LB, et al. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: S7-12.
3. Mikaeloff Y, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006; 118:1133-9.

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

脱髄性疾患における長大な脊髄病巣の軸位断面での進展様式の 3 tesla MRI による検討

研究分担者 吉良潤一¹⁾

共同研究者 米川智¹⁾、真崎勝久¹⁾、佐藤眞也¹⁾、磯部紀子¹⁾、松下拓也¹⁾

研究要旨

脊髄長病変 (LESCL) は視神経脊髄炎 (NMO) や多発性硬化症 (MS) などの脱髄性疾患で認められる、3 椎体以上の長さをもつ脊髄病変である。今回我々は NMO、NMO spectrum disorder の症例を抗 AQP4 抗体の有無で分類し、3 tesla の脊髄 MRI を用いて、軸位断での病巣分布の詳細な解析を行った。灰白質病巣の分布では、抗体陽性例で前角 7/15 例 (46.6%)、中心灰白質 9/15 例 (75.0%)、後角 12/15 例 (80.0%) であった。抗体陰性例では前角 5/16 例 (31.3%)、中心灰白質 9/16 例 (56.3%)、後角 13/16 例 (81.3%) であった。白質病巣の分布では、抗体陽性例で前索 3/15 例 (20.0%)、側索 8/15 例 (53.3%)、後索 11/15 例 (73.3%) であった。抗体陰性例で前索 2/16 例 (12.5%)、側索 10/16 例 (62.5%)、後索 14/16 例 (87.5%) であった。LESCL は後方に好発する傾向にあった。また、軸位断での線形病巣は抗体陽性例で 4/15 例 (26.6%) で認め、抗体陰性例では認めなかった。脊髄の静脈は前方に比較し、後方が太く豊富であるため、後方から炎症細胞が浸潤し、抗体陽性例では、AQP4 の豊富な灰白質や血管の走行にそって炎症細胞が浸潤して病巣が進展していき、線状を形成する可能性が示唆された。一方、陰性例では血管周囲から同心円状に炎症細胞が浸潤し、病巣が進展、拡大していく傾向があることが推察された。

研究目的

脊髄長病変 (Longitudinally Extensive Spinal Cord Lesion: LESCL) は 3 椎体以上の長さを有する脊髄病変で、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) や多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) などの脱髄性疾患に認められる。その短病巣と比較し、3 椎体以下の短い病変と比較すると、好発する脊髄レベルが異なること、灰白質を障害する可能性が高い。我々は、LESCL は抗 AQP4 抗体陽性例では上位胸髄に好発する傾向にあることを報告している^{1),2)}。また、多発性硬化症では脊髄病巣は後方に好発する傾向にあると報告されている^{3),4)}。

しかし、NMO および NMO spectrum disorder (NMOSD) での脊髄病巣を 3 tesla MRI で詳細に解析した報告はまだない。今回、我々は、NMO および NMOSD の脊髄病巣の軸位断での病巣を 3 tesla MRI で解析した。

研究方法

九州大学を受診した症例で、2006 年の Wingerchuk の診断基準を用いて NMO および NMOSD と診断されたうち、脊髄の再発が 3 回以内の症例で、3 tesla MRI を施行した 31 名を、抗 AQP4 抗体陽性 15 名、抗体陰性例 16 例に分類し、軸位断での病巣を詳細に解析した。患者背景では、陽性例と比較し、抗体陰性例は再発期例が少なく

¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科学

寛解期例が多かった。灰白質を後角、前角、中心灰白質に分類し、同様に白質を後索、側索、前索に分類した。

研究結果

軸位での病巣分布は、灰白質では、抗体陽性例で前角 7/15 例 (46.6%)、中心灰白質 9/15 例 (75.0%)、後角 12/15 例 (80.0%) であった。抗体陰性例では前角 5/16 例 (31.3%)、中心灰白質 9/16 例 (56.3%)、後角 13/16 例 (81.3%) であった。白質では、抗体陽性例で前索 3/15 例 (20.0%)、側索 8/15 例 (53.3%)、後索 11/15 例 (73.3%) であった。抗体陰性例で前索 2/16 例 (12.5%)、側索 10/16 例 (62.5%)、後索 14/16 例 (87.5%) であった。以上のことから、LESCL も後方に好発する傾向にあり、抗体陰性例でその傾向はより顕著であった。また、軸位断での線形病巣は抗体陽性例で 4/15 例 (26.6%) で認め、抗体陰性例では認めなかった。後索障害は抗体陰性例で 6/16 例 (37.5%)、陽性例で 4/15 例 (26.7%) であった。

考察

LESCL は前索・前角より後索・後索に好発する傾向にあった。MS のリンパ球浸潤は血管周囲から進展する⁵⁾ことが知られており、また脊髄静脈系の特徴として、後方に後正中脊髄静脈、後外側脊髄静脈が 2 本走行しており、前方と比較して後方の静脈系が太く豊富であるためであると考えられた。我々も、抗 AQP4 抗体陰性の Sjögren 症候群の LESCL も後方に生じやすいことを報告している⁶⁾。このことから、LESCL の形成には、後方の静脈からの炎症細胞浸

潤が関与している可能性が示唆された。さらに、抗体陽性例は、AQP4 が豊富に存在する灰白質や血管の Blood Brain Barrier に沿って進展して行く傾向にあり、そのため線形の病巣を形成する可能性が考えられた。対して、抗体陰性の場合、AQP4 の有無に左右されないため、静脈から炎症細胞が浸潤し、同心円状に拡大して行く傾向にあることが示唆された。

結論

LESCL は前索、前角より後索、後角に好発する傾向にあることが示された。この傾向は、抗体陰性例でより顕著であり、抗体陽性例では、線形の病巣を形成することが多いことが示めされた。このことから、抗 AQP4 抗体は病巣の進展に関して修飾因子として働くものと考えられた。

文献

- 1) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206-1223.
- 2) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 2008; 266(1-2): 115-125
- 3) Leonard V, Helen B, Monica M, et al. *Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study* *Neuroradiology* 2010; 52: 1153-1162
- 4) Thielen KR, Miller GM. *Multiple*

sclerosis of the spinal cord: magnetic resonance appearance. J Comput Assist Tomogr, 1996; 20(3): 434-438

5) Blackburn D, Highley JR, Antibody-negative neuromyelitis optica with heavy B-cell infiltration. Wharton S, et al, APMIS, 2009; 117(10): 768-772

6) Riwant Estiasari, Matsushita T, Masaki K, et al. Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4

antibody positive and antibody-negative Sjögren 's syndrome patients with central nervous system manifestations, Mult Scler. 2012; 18(6): 806-816

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

Neuromyelitis optica の大脳皮質病理に関する検討

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 河内 泉¹⁾, 荒川武蔵¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 横関 明子¹⁾, 穂苅万季子¹⁾,
豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

欧米では多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) 患者の約半数に認知機能障害が存在し, 社会生活と日常生活に影響を与えている可能性が指摘されている. 一方, 従来, 大脳病変が比較的少ないとされていた neuromyelitis optica (NMO) においても認知機能障害が存在することが明らかにされつつある. そこで剖検大脳病理における神経細胞変化の定性・定量的解析から, NMO における神経変性機構を検討した. NMO 群の全例で大脳皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを, II 層に神経細胞の脱落, 反応性 astrocyte の増加, ミクログリアの増加, 髄膜への炎症細胞浸潤を認めた. NMO 群の大脳皮質には皮質性脱髄, 活性化補体の血管中心性沈着, 髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった. 一方, MS 群には subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた. 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こと, さらに自己免疫病態だけではなく, 神経変性病態の形成と維持においても NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患であると考えられた.

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) では発症早期より認知機能障害が存在し, 就労をはじめとした社会生活に影響を与える可能性が指摘されている¹⁾. 一方, 本来, 大脳病変が比較的少ないとされた視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) においても認知機能障害が存在することを我々²⁾ と Blanc ら³⁾ が独立に報告し, その重要性が明らかにされつつある.

MS では大脳白質だけではなく大脳皮質や深部灰白質においても脱髄病変が存在しており, 灰白質における神経変性機転が認知機能障害に大きな役割を果たしている可能性が高いと推測されている⁴⁾. さらに二次進行型 MS (SPMS) 患者の約半数で髄膜に B 細胞濾胞構造が新たに出現し, この髄膜のリンパ節類似構造が, 皮質炎症性脱髄病変数, neurites の変性, ミクログリアの活性化と相関することが報告されている⁵⁾.

一方, NMO における認知機能障害の病態機序の詳細は明らかにされていない. そこで NMO における神経変性機構の存在を明らかにするため, NMO と MS の剖検脳を用

いて大脳皮質の神経細胞変化とアクアポリン分子を含めたアストロサイト動態を検討した.

研究方法

NMO spectrum disorders (NMOsd) 6 例, MS 3 例, 疾患対照 4 例 (Lambert-Eaton 症候群, 先天性ミオパチー, 横紋筋融解症, 腹腔出血) の剖検例を解析した. ヘマトキシリン工オジン染色, Klüver-Barrera 染色に加え, pan-neuronal marker, glial fibrillary acidic protein, aquaporin-4 (AQP4), ミエリン塩基性蛋白, CD4, CD8, CD20, CD45RO, C9neo に対する免疫組織学的検索を行った.

研究結果

NMOsd 群の全例で脊髄病変に血管中心性の補体沈着, アクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたが, MS 群と疾患対照群の脊髄には認めなかった.

NMOsd 群の全例で大脳皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを, II 層に神経細胞の脱落, 反応性 astrocyte の増

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

加, ミクログリアの増加, 髄膜への炎症細胞浸潤を認めた. NMOsd 群の大脳皮質には皮質性脱髄, C9neo の血管中心性沈着, 髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった. 一方, MS 群には subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた.

考察

NMO における脊髄炎・視神経炎・延髄最後野病変の病理学的特徴は, 血管周囲性の免疫グロブリン・補体沈着と血管のヒアリン化, アストロサイトの pattern specific loss of AQP4 である. 一方, NMO の大脳皮質には, 血管周囲性の補体沈着や皮質性脱髄は存在しないが, アストロサイトの AQP4 分子動態変化, 神経細胞数の減少, ミクログリアの増加を認める². 以上より, NMO の中枢神経には, 病変部位に依存した2種類の異なる病理変化が存在し, 病変部位特異的な臨床像 (1) 再発性の脊髄障害・視神経障害・難治性吃逆, (2) 再発期・寛解期に存在する認知機能障害を形成する可能性が示唆された. さらに NMO の大脳皮質における病理変化は, MS とは異なることから, 大脳皮質における神経変性機構の発動と進展の過程において, NMO と MS は異なるスペクトラムの疾患の可能性が示唆された^{2,4}.

結論

NMO の大脳皮質には, MS とは異なる形式で進展する神経変性機構が存在する. 以上から自己免疫病態にとどまらず, 神経変性病態の形成と維持においても 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.

文献

1. Chiaravalloti ND et al. Lancet Neurol. 2008;7:1139-1151
2. Saji E, et al. Ann Neurol. DOI: 10.1002/ana.23721.
3. Blanc F et al. Arch Neurol 2008;65:84-88.
4. Lucchinetti CF et al. N Engl J Med 2011;365;23:2187-2197.
5. Magliozzi R et al. Brain 2007;130:1089-1104.

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

多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産に伴う末梢血リンパ球表面マーカーの検討

研究分担者：清水優子¹⁾

共同研究者：太田宏平²⁾、池口亮太郎¹⁾、久保幸子¹⁾、小林正樹¹⁾、蒲澤千昌¹⁾、大橋高志³⁾、内山真一郎¹⁾

1) 東京女子医科大学神経内科

2) 東京理科大学理学部

3) 東京女子医科大学八千代医療センター神経内科

研究要旨：多発性硬化症 (multiple sclerosis:MS) の妊娠・出産では、妊娠中は再発率が有意に低下し、出産後早期に再発率が上昇する。その免疫機序として妊娠中にTh1/Th2バランスがTh2にシフトすること、調節性T細胞の上昇、Th17低下の関与が示唆されている。一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica:NMO) の妊娠・出産に関してはこれまで報告が散見されるのみであり、出産後早期の再発リスクがMSよりも高い可能性が示唆されている。今回我々は、日本人MS、NMOにおける妊娠・出産について、リンパ球表面マーカーとしてCD4+細胞とCD8+陽性細胞のTh1およびTh2関連性ケモカイン、調節性T細胞、炎症性マーカーとして血漿中osteopontin(OPN)を用い検討した。その結果、血漿中OPNはMS、NMOともに再発リスクの高い出産後早期に高値を示し、とくにNMOでは妊娠前、妊娠中と比較して有意に高値を示した。NMOでは、出産後早期の再発リスクがMSにくらべて高くなる免疫学的機序の一つとして、OPNが妊娠中に高値を呈し、Th1、Th17の亢進が是正されていない可能性が示唆された。NMOでは妊娠にそなえ、病勢の安定化が、より重要である。

研究目的：NMO は、重症の視神経炎と3椎体以上の長い病変をもつ脊髄炎をきたし、抗アクアポリン4抗体陽性であることから、MSとは異なる病態であると示唆されている。MSの妊娠・出産では、妊娠中は再発率が有意に低下し、出産後早期に再発率が上昇する。その免疫機序として妊娠中にTh1/Th2バランスがTh2にシフトすること、調節性T細胞の上昇、Th17低下の関与が示唆されている。一方、NMOの妊娠・出産に関してはこれまで報告が散見されるのみであり、出産後早期の再発リスクがMSよりも高い可能性が示唆されている^{1,2)}。

今回我々は、日本人MS、NMOにおける妊娠・出産についてリンパ球表面マーカーとして、CD4+細胞とCD8+陽性細胞のTh1およびTh2関連性ケモカイン、調節性T細胞、炎症性マーカーとして血漿中OPNについて検討した。

研究方法：対象は診断確定MS患者妊婦10例(平均年齢30.7±3.4歳、妊娠前IFN-β治療5例、未治療5例)と、2006年Wingerchukらの提唱したNMO診断基準改訂版の診断基準を満たしたNMO患者妊婦4例(平均年齢33.8±6.8歳、ステロイドと免疫抑制薬併用2例、ステロイドのみ1例、未治療1例)で

ある。妊娠前 (BP)、妊娠中 (第1三半期: DP1、第2三半期: DP2、第3三半期: DP3)、出産後 (出産~3ヵ月後: PP1、出産後4~6ヵ月: PP2、出産後7~9ヵ月: PP3、出産後10~12ヵ月: PP4) の患者末梢血からリンパ球を抽出、フローサイトメーターを用い、1. CD4+T細胞、CD8+T細胞のTh1関連性ケモカインとしてCXCR3、Th2関連性ケモカインとしてCCR4を測定し、CD4+Th1/Th2を、CD4+CXCR3+/CD4+CCR4、CD8+Th1 (Tc1) /Th2 (Tc2) はCD8+CXCR3+/CD8+CCR4として比較検討した。2. 末梢血中の調節性T細胞 (Treg) : CD4+CD25+CD127^{dim}/細胞の割合、3. 炎症性マーカーとしてELISA法による血漿中OPN濃度を測定した。これら測定値をBP、DP、PP間で比較検討 (統計処理はANOVA /Kruskal-Wallis test) を行った。

倫理面への配慮: 本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

結果: 1. MS、NMO妊婦ともにCD4+CXCR3+/CD4+CCR4+はBP、DP、PPに有意な変化は認めなかった。CD8+CXCR3+/CD8+ CCR4+はMS、NMOともにBP、DPと比較して有意差はなかったが、PP1は高値 (MS:26.6、NMO:35.7) であった。2. Tregの平均値はMS妊婦では、妊娠後期に上昇し出産後低下した。NMOも妊娠中はMSと同様であったが、PP1で高値だった (BP:9.0%、PP3:9.8%、PP1:11.5%、いずれも有意差なし)。3. 血漿中OPNはMSでは、BP、DPと比較してPP1では高値であった (BP:50.0 ng/ml、DP3:46.3 ng/ml、PP1:67.5 ng/ml、有意差なし)。

NMOではPP1はBP、DP、PP2と比較して有意に高値であった (BP:47.5 ng/ml、DP3:86.9ng/ml、PP1:146.3ng/ml、 $p<0.05$)。

結語: 今回の我々の検討では、従来提唱されている妊娠中のTh1/Th2バランスのTh2シフトは、MS、NMO妊婦ともに認められなかった。これはMS妊婦の半数で、IFN- β の治療を行っており、Th1/Th2バランスが是正されていた影響と考えられた。NMOのPP1においてCD8+Th1(Tc1)/Th2(Tc2)が高値を示したことは、疾患活動性が高い可能性が示唆された。TregはMSでは妊娠後期にかけて上昇し、出産後は低下、これは従来の報告と同様であった。OPNは酸性リン酸化タンパク質で、活性化CD4+T細胞、単球、マクロファージ、アストロサイト、樹状細胞などに発現し、サイトカイン、ケモカインなどを産生、細胞遊走を誘導し、Th1、Th17反応に促進的に作用する炎症性サイトカインのひとつである。今回の結果では、OPNがMS、NMOともに再発リスクの高いPP1で高値を示し、とくにNMOではBP、DPと比較して有意に高値であった。NMOの方が、出産後早期の再発リスクがMSにくらべて高くなる免疫学的機序の一つとして、OPNが妊娠中に高値を呈しており、Th1、Th17の亢進が是正されていない可能性が示唆された。NMOでは妊娠にそなえ、病勢の安定化が、より重要である。

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

参考文献

- 1) Bourre B, et al. Neurology 2012;78:875-879
- 2) Kim W, et al. Neurology 2012;78:1264-1267

炎症性脱髄性疾患の診断における髄液中 GFAP 濃度有用性の多施設横断的検討

研究分担者 藤原一男^{1,2}

共同研究者 三須建郎^{1,2}、西山修平¹、清水優子³、横山和正⁴、景山卓⁵、高井良樹¹、高野里菜¹、高橋利幸¹、藤盛寿一⁶、佐藤滋⁷、中島一郎¹、糸山泰人⁸、青木正志¹

【研究要旨】

髄液中 GFAP 濃度は、視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica: NMO) の再発時に上昇することが知られ、アストロサイト傷害性疾患と考えられている (1)。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) には、診断の一助としてオリゴクローナルバンドがあり、脱髄の指標としてミエリン塩基性蛋白 (MBP) が日常臨床で用いられている。一方、NMO においては、抗アクアポリン 4 抗体の発見により NMO の診断が飛躍的に進歩したが検査感度の問題が存在しており、また疾患の重症度や予後を推定する良いバイオマーカーは用いられていない。また抗アクアポリン 4 抗体陰性の NMO 例においては他の炎症性脱髄性疾患との鑑別に苦慮する場合も少なからず存在しており、日常診療においてアストロサイト傷害を診る有用な活動性の指標が求められている。

【研究目的】

炎症性脱髄性疾患を初めとした中枢神経疾患の診断や予後において、髄液中 GFAP 濃度の有用性を多施設共同で検討する。

【研究方法】

1999 年 10 月から 2012 年 11 月にかけて、東北大学病院、広南病院、東京女子医大病院、順天堂病院、天理よろづ相談所病院にて炎症性脱髄性疾患と診断され急性期に髄液を採取

- 1) 東北大学神経内科
- 2) 多発性硬化症治療学
- 3) 東京女子医科大学神経内科
- 4) 順天堂大学神経内科
- 5) 天理よろづ相談所病院神経内科
- 6) 東北厚生年金病院神経内科
- 7) 広南病院神経内科
- 8) 国立精神神経医療センター病院

された 112 症例 (2012 年 11 月 30 日現在) を対象とし、抗 AQP4 抗体陽性 NMO (n=65)、抗 AQP4 抗体陰性 NMO (n=6)、MS (n=38)、腫瘍様脱髄疾患 TDD (Tumefactive demyelinating disease) (n=13)、対象群 (n=38) で検討を行った。髄液は、採取後に直ちに氷冷して遠心され、検査までは -80℃ で保存された。髄液 GFAP 濃度は、ELISA 法 (SPBio, Vendor) を用いて検出された。NMO の診断基準としては、Wingerchuk 2006、MS の診断には McDonald 2005 を用いた。髄液中 GFAP 値の他、再発回数、髄液 MBP 値、発症前後 EDSS、再発部位、抗アクアポリン 4 抗体価などについて各疾患間で比較検討を行った。

【研究結果】

各炎症性疾患群における髄液 GFAP 濃度は、AQP4 抗体陽性 NMO 19116±17678、AQP4 抗体陰性 NMO 1741±1705、MS 0.70±0.08、TDD 0.03±0.02、正常対象 0.74±0.16 ng/mL であった。NMOsd 群では再発時の髄液中 GFAP 値は高値を示し、再発部位別には脊髄、脳、視神経の順で高値を示す傾向があり、視神経炎では検出感度以下になる例が多くみられた。推定される再発日と髄液採取日とが近いほど髄液中 GFAP 値は高値を示す傾向を認めた。髄液中 GFAP が高値を示す群では、症状の回復が遅く後遺症を残しやすい傾向を認めた。

診断上、髄液中 GFAP 濃度は、正常対象の上限值 (1.9ng/mL) をカットオフとした場合、中枢神経系脱髄疾患 (NMO 群 (AQP4 抗体陽性・陰性)、MS 群、TDD 群) における NMO 診断感度は 67.2% であり、特異度は 97.4% であった。

抗アクアポリン 4 抗体陰性 NMOsd 群では、うち 3 例で髄液中 GFAP 値は高値を示した。抗体陰性 NMOsd 群で高値を示した 1 例では、後に血清や髄液にて抗アクアポリン抗体が陽転化した症例が確認された。

MS や視神経脊髄型 MS (OSMS)、TDD、神経ペーチェット病では髄液中 GFAP 値は検出感度以下であった。

各種脳炎・髄膜炎では一部の症例で髄液中 GFAP 値は高値を示した。急性期の脊髄梗塞では髄液中 GFAP 値が高値となるが、慢性期には検出感度以下であった。

【考察】

NMO を代表とする、アストロサイトをターゲットとし、かつ急性・亜急性にアストロサイトの破壊を来す疾患では髄液中 GFAP 値は高値を示す傾向を認め、先行研究と同様の結果が得られた (2)。NMO においては病変の大きさや重症度と相関するが、一方 NMO 以外の疾患においては病変の大きさや予後と関連せず、髄液 GFAP 濃度はアストロサイトパチーを反映した指標と思われた。NMO においては、疾患活動性の指標や予後推定因子として有用であるほか、診断の一助としても有用と思われた。また、血中抗アクアポリン 4 抗体陰性例においても、MS との鑑別において髄液中 GFAP 値は診断の一助となると考えられた。

【結論】

髄液中 GFAP 濃度は、炎症性脱髄疾患においてアストロサイト傷害マーカーとして、また NMO 診断の一助として有用と思われた。今後、さらに多くの症例で測定され、その意義が検証されることが望ましい。

【引用文献】

1. Misu T, et al. Brain 2007;130:1224-1234.
2. Takano R, et al. Neurology 2010;75:208-216.

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

多発性硬化症患者血清が血液脳関門に及ぼす影響の解析

分担研究者 神田 隆¹⁾

共同研究者 ○清水文崇¹⁾, 田崎彩子¹⁾, 佐野泰照¹⁾, 朱 美和¹⁾, 古賀道明¹⁾,

研究要旨

【目的】多発性硬化症(MS)での血液脳関門(BBB)破綻は脱髄病変を惹起する引き金となりうる重要な初期変化である。MSは臨床病型により再発寛解型(RRMS), 二次進行型(SPMS), 一次進行型に分類されるが, これまでに臨床病型とBBB破綻の相関は明らかでなかった。本研究ではMSの臨床病型におけるBBB破綻の関与を, 特に液性因子に着目して検討した。【対象・方法】ヒト脳由来微小血管内皮細胞株(TY10)を用い, 急性期RRMS, 安定期RRMS, SPMS患者血清をそれぞれ作用させた。まず, 患者血清を作用させTY10のtight junction関連分子(claudin-5, occludin)の発現の変化, 電気抵抗値, 透過性を解析した。次に, 急性期RRMS, 安定期RRMS, SPMS患者血清からIgGを精製し, 血清中の自己抗体がBBB破綻に関与するかを検討した。【結果】急性期RRMS, SPMS患者血清を用いた培養ではTY10のclaudin-5, occludinの発現が有意に低下し, 電気抵抗値が低下し, 透過性が増加したが, 安定期MS患者血清では変化がなかった。急性期MS/安定期MS, SPMS由来IgGを作用させてもclaudin-5, occludinの発現量に変化は無かった。【結論】急性期RRMS, SPMS血清がBBBのバリアー機能を低下させることが示された。BBB機能を破綻させる機序として, 自己抗体以外の液性因子の関与が推測された。

【研究目的】

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は中枢神経系髄鞘を標的とする自己免疫疾患であり, 病的T細胞が脳内に侵入し増殖するためには血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過する必要がある。多発性硬化症でのBBB破壊は単に中枢神経内の炎症に引き続いて現れる二次的な現象ではなく, 最も初期におこる病理学的現象であると考えられている。

急性期再発寛解型MS(RRMS), 二次進行型MS(SPMS), 一次進行型MS(PPMS)患者からの剖検脳組織標本を用いて脳内微小血管の免疫染色を施行した報告によると¹⁾²⁾, “活動性がある病変(active lesion)”でよりBBB破壊が顕著であることが示されたが, 一方で, “一見正常に見える白質や皮質”に, 急性期RRMS, SPMS, PPMS患者いずれにも軽度であるものの広範囲
山口大学大学院医学系研究科神経内科学

にわたりBBB破綻が認められた。BBB破綻という現象がMSのあらゆる病型で生じていること, SPMS, PPMSではいまだ脱髄を形成していない白質や皮質にまでBBB破綻が及んでいることを示したものであり, MSの臨床病型とBBB破綻の程度が密接に関与している可能性が推測される。また, このことはSPMSへの移行の機序として液性因子によるBBB破壊の関与を考える一つの傍証となりうる。

本研究では(1)急性期MS, 安定期MS, SPMS患者血清が実際にバリアー機能を破綻させているか否かを検証し, 続いて(2)患者血清中に含まれているIgGのバリアー破綻への関与を, 我々の樹立したヒト脳由来微小血管内皮細胞株を用いて検討した。

【研究方法】

当院で診断加療したMS患者(n=17)血清を材料とした。臨床症状の増悪があり, 頭部MRI T1Gd

で増強効果が確認できた急性期 RRMS 5 例, IFN-β で加療し 1 年以上再発がみられていない安定期 RRMS 6 例, IFN-β で加療するも進行性経過で症状が増悪し, 重症度スケール(EDSS)4 以上となった SPMS 6 例の血清を用いた.

(実験 1) ヒト脳由来微小血管内皮細胞(TY10)に急性期 RRMS, 安定期 RRMS, SPMS 患者血清をそれぞれ作用させ TY10 の tight junction 関連分子(claudin-5, occludin), 接着因子(VCAM-1)の発現の変化を western blot 法を用い比較解析した. 併せて電気抵抗値, NaF 透過性の変化も検討した.

(実験 2) 急性期 RRMS, 安定期 RRMS, SPMS 患者血清から IgG を精製し, これらの血清中に含まれる自己抗体の BBB 破綻への関与を検討した.

(倫理面への配慮)

血清の採取に当たり, 山口大学医学部倫理委員会による承認を得た後研究への協力を文書で説明し同意を得た. 個人が特定できないようにサンプルを匿名化し, プライバシーの保護に配慮した.

【研究結果】

(実験 1)急性期 RRMS, SPMS 患者血清を用いた培養では TY10 の claudin-5, occludin の発現が有意に低下し, 電気抵抗値が低下し, 透過性が増加したが, 安定期 MS 患者血清を用いた培養では claudin-5, occludin の発現, 電気抵抗値, 透過性に変化はなかった. VCAM-1 の発現は急性期 RRMS, 安定期 RRMS, SPMS 患者血清いずれを用いた培養でも増加した.

(実験 2)急性期 MS, 安定期 MS, SPMS 由来 IgG を作用させると, いずれも TY10 の VCAM-1 の発現量は増加したが, claudin-5, occludin の発現量に変化は無かった.

【考察】

急性期 RRMS, SPMS 患者血清が BBB の tight junction 関連分子の発現を低下させ, バリアー機能を低下させたが, 安定期 RRMS 患者血清では変化がなかった. 安定期 RRMS 血清では BBB 破綻がなく, SPMS 血清で BBB 破綻がみられたことより, SPMS の進展に液性因子による BBB 破綻が関与すると考えられた. 急性期 RRMS, SPMS 由来 IgG とも BBB のバリアー機能に影響を与えなかった. この結果より, これらの病型では自己抗体以外の液性因子が BBB 破綻に関与している可能性が推測され, 今後更なる検討を加える予定である. また, 急性期 MS, 安定期 MS, SPMS 血清中に含まれる自己抗体が, BBB での VCAM-1 発現量を増加させた. MS 患者血清中に含まれる自己抗体により BBB での VCAM-1 の発現上昇を介して病的 T 細胞の脳内侵入を惹起させる機序が推測された. 安定期 MS 患者 IgG が BBB の VCAM-1 発現を増加させたことから, 安定期であっても VCAM-1 は治療の標的となりうる分子であると考えられた.

【結論】

急性期 RRMS, SPMS 血清が BBB のバリアー機能を低下させることが示された. BBB のバリアー機能を破綻させる機序として, 自己抗体以外の液性因子の関与が推測された.

- 1) Leech S, et al. Neuropathol Appl Neurobiol 2007; 33: 86-98.
- 2) Kirk J, et al. J Pathol. 2003; 201: 319-327.

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

多発性硬化症患者血清における抗 KIR4.1 抗体の測定

研究分担者 松尾秀徳¹⁾

共同研究者 樋口 理²⁾、中根俊成^{1,2)}、新野正明^{3,4)}、菊地誠志⁴⁾、深澤俊行⁵⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) における自己抗体の存在はこれまでも数多くの報告がなされてきたが、2012 年に免疫標的として ATP 感受性内向き整流性カリウムチャネル (KIR4.1) が報告された。この論文では抗 KIR4.1 抗体の血清中濃度は、MS 患者のほうが他の神経疾患患者および健常人よりも高く、血清中抗 KIR4.1 抗体は MS 患者 397 例中 186 例 (46.9%)、他の神経疾患患者 329 例中 3 例 (0.9%) に認められたが、健常人 59 例には認められなかった、と報告されている。今回の研究では当院が開発した自己抗体検出技術を応用して新しい抗 KIR4.1 抗体測定系を確立し、上記論文の検証を行った。測定を行った MS 症例では極めて低い陽性率 (3.3%) であった。現在、視神経脊髄炎症例についての抗 KIR4.1 抗体測定を計画しており、抗 KIR4.1 抗体が MS のマーカー一足り得るかどうかを再検討すべきと考える。

研究目的

下記の 2 つが本研究計画の目的である。

1. 抗 KIR4.1 抗体陽性 MS がどれくらいの頻度で MS 患者において存在しているか。
2. 抗 KIR4.1 抗体陽性 MS はどのような臨床像を呈するか。

を明らかにすることを目的とする。

研究方法

1) 対象：McDonald 診断基準を満たす MS より得られた免疫治療前血清：57 例 (いずれも DMT 使用なし) および健常人より得られた血清：50 例。

2) 方法

1. カイアシルシフェラーゼ免疫沈降 (GLIP)

- 1) 長崎川棚医療センター 神経内科
- 2) 長崎川棚医療センター 臨床研究部
- 3) 北海道医療センター 臨床研究部
- 4) 北海道医療センター 神経内科
- 5) さっぽろ神経内科クリニック 神経内科

法により、血清中の抗体量を推測する。具体的には、ヒト KIR4.1 とカイアシルシフェラーゼ (GL) が融合したリポータータンパク質・KIR4.1-GL をヒト株細胞 293F において強制発現させた後に、その膜可溶性画分とヒト血清を混合し、プロテイン G セファロースにて免疫沈降を実施した。次に、回収した免疫複合体中のルシフェラーゼ活性をルミノメータで測定することで、各血清中に含まれる抗 KIR4.1 抗体の相対量を比較した。なお、健常群の血清から得られた測定値を基に、(平均値 + 4 x 標準偏差) をカットオフに設定した。

2. 臨床像の解析としては通常の疫学項目のほか、初発症状・症状・EDSS・MRI 所見・髄液所見・合併症などを調査項目とした。

(倫理面への配慮)

本研究に使用された患者血清については、各医療施設に設置された倫理委員会において承認された臨床研究計画書に基づき、本研

究の主旨を十分に説明した上で同意書を取得済みである。

研究結果

1. MS 群 57 症例 60 検体のうち抗 KIR4.1 抗体が陽性と判定されたのは 2 検体であった (2/60 検体、陽性率 3.3%)。
2. MS 群 57 症例のうち 3 症例は異なる病勢時期での保存血清を有しており、合計 60 検体となった。臨床情報としては平均発症年齢 27.8 歳、平均採血時年齢 40.6 歳であり、内訳は男性 11 例、女性 46 例であった。病型としては RRMS 45 例、SPMS 11 例、不明 1 例であり、平均 EDSS は 2.7 であった。検体採取時の病勢時期は初発時 2 検体、再発時 16 検体、再発後 1 検体、寛解時 29 検体、CIS 時 1 検体であった。抗 KIR4.1 抗体が陽性であった 2 症例ではいずれも 20 歳代で発症した RRMS であり、臨床的には他の MS 症例と比して際立った特徴を有していなかった。

考察・結論

1. MS 群の 40 %強に抗 KIR4.1 抗体が検出されるというドイツのグループの報告と比較すると、今回測定を行った MS 症例では極めて低い陽性率であり、抗体検出法の原理に基づく差が原因であるのか、それとも人種や地域の違いによるものなのか、現時点では不明である。今後は、ドイツのグループが利用した ELISA による抗 KIR4.1 抗体検出法を再現し、特異性や感度に関して、GLIP による当該抗体検出法との比較検討を予定している。
2. 本来、KIR4.1 は AQP4 と共役してアストロサイトにおける K⁺および水分子の輸送を担っており、前述の論文では視神経脊髄炎 (NMO) における抗体測定に言及されていないことも

同論文を解釈する上で注意を要すると考える。現在、NMO/NMOsd 症例についての抗 KIR4.1 抗体測定を計画しており、抗 KIR4.1 抗体が MS のマーカー足り得るかどうかを再検討すべきと考える。

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

脱髄性疾患における新規自己抗原の探索

研究分担者：吉良 潤一¹⁾
共同研究者：○山崎 亮²⁾, 河野 祐治¹⁾, 眞崎 勝久¹⁾
米川 智¹⁾, 渡邊 充¹⁾, 今村 志穂子¹⁾

研究要旨

中枢末梢連合脱髄症(CCPD)における新規自己抗原の探索を行なった。また、最近報告された多発性硬化症における新規自己抗原 KIR4.1 に対する自己抗体の当科における陽性率を検討した。

CCPD の患者血清をラット末梢神経と反応させたところ、ランビエ絞輪に十字形の特徴的な染色パターンを認め、これは抗 neurofascin(NF)抗体による染色とよく一致した。これをふまえて患者血清中の抗 NF 抗体を測定したところ、ELISA 法では 7 例中 6 例(86%)、cell based assay では 7 例中 5 例(71%)で陽性であった。抗体陽性患者は血漿交換や IVIg が有効であった。

MS 患者における抗 KIR4.1 抗体は、当科の MS 患者 169 例中 5 例(3.0%)で陽性であった。この陽性率は既報告例(Srivastava et al., 2012)の 46.9%と比較し極端に低く、遺伝的背景や臨床症状との関連性を検討する必要があると思われた。

研究目的

Combined central and peripheral demyelination (CCPD)は中枢と末梢の脱髄を来す疾患で、多発性硬化症(MS)や慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)とは異なる自己抗体の存在が示唆されている(1)。今回我々は、CCPD に特異的な自己抗原の一つとして、ランビエ絞輪および傍絞輪部に発現する接着因子の L1 サブグループの一つである neurofascin を同定した。また、近年 MS 患者血清

中に発見されたとされる新規抗原、KIR4.1(2)についても、当科における陽性率を検討した。

研究方法

CCPD および CIDP 患者血清をラット末梢神経組織と反応させ、目的抗原をスクリーニングした。さらに、CCPD 患者 7 例、CIDP 患者 16 例、MS 患者 20 例、ギランバレー症候群 20 例、他の神経疾患 21 例および健常者 23 例の血清中の特異抗原に対する抗体濃度を ELISA、immunoblotting および Cell-based assay にて測定し、個々の症例の臨床像や治療反応性と陽性率との関連性を検討した。また、抗 KIR4.1 抗体については、MS 患者 180 例、

(1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学

(2) 九州大学大学院医学研究院神経治療学寄付講座

NMO/NMOSD 患者 75 例、アトピー性脊髄炎患者 37 例、炎症性神経疾患患者 21 例、非炎症性神経疾患患者 30 例および健常対照 49 例の血清を用い、ヒト KIR4.1 の細胞外ドメイン(KIR4.1₈₃₋₁₂₀)リコンビナント蛋白を用いた ELISA with plate bound peptide 法にて陽性率を検討した。

研究結果

CCPD 患者血清を用いたラット坐骨神経組織の免疫染色では、長軸方向に等間隔に出現する十字サイン様の特徴的な染色像がみられ、これは抗 neurofascin(NF)抗体を用いた免疫染色で認められるランヴィエ絞輪および傍絞輪部の染色性とほぼ一致した(Figure 1. A-G)。ELISA では 7 例中 6 例(86%)、Cell based assay では 7 例中 5 例(71%)で抗体価陽性であった (Figure 1. H)。また、この 3 症例は、免疫グロブリン静注療法(IVIg)および血漿交換療法(PE)が非常に有効であった。

抗 KIR4.1 抗体量は MS 患者の一部で高値であった(7 例/180 例、3.9%)。また、興味深い事にアトピー性脊髄炎患者の一部で強陽性であった(3 例/37 例、8.1%) (Figure 2, Table 1)。

考察

本研究では、CCPD 患者血清中抗 NF 抗体が高値である事を初めて見出した。抗 NF 抗体陽性患者では、中枢神経症状と末梢神経症状がほぼ同時もしくは比較的短期間に発症していた。また、これらの症例の末梢神経症状は CIDP と酷似していた。中枢神経症状は典型的な MS と類似した症例(脊髄病変や Gd 造影病変など)が多かったが、一部の症例ではびまん性白質病変などを呈していた。髄液中の OCB は陰性であった。これらの抗 NF 抗体陽性例は、血漿交換や IVIg がステロイド治療よりも奏功した。

中枢と末梢の脱髄病変を同時に来す場合、問題となるのは、偶然の一致、もしくは antigen spreading などである。実際以前の報告でも指摘されている(3)が、今回の検討では cell based assay 陽性例 5 例中

2 例が同時発症であることから、少なくとも CCPD 患者の一部では発症早期に抗 NF 抗体が陽性となった可能性が高いと思われた。また、MS 患者の 90% で陽性となる OCB が陰性である事も CCPD の特徴であり、MS とは異なる病態生理を示唆する所見である。

抗 NF 抗体は MS 患者(特に慢性期)(4)や GBS、CIDP 患者でも報告がある(5)が、CIDP 患者の陽性率は 4%と低く、また MS 患者では慢性期と急性期で陽性率に差がある事から、各疾患特異の抗原とは考えにくい。

Neurofascin は、ランヴィエ絞輪および傍絞輪部に発現する蛋白であり、中枢神経末梢神経ともに発現がみられることから、本抗体がミエリンそのものでなくミエリンと軸索との接合部を認識する事により中枢と末梢の脱髄性疾患を来した可能性が考えられた。また、今回の抗体陽性患者に血漿交換や IVIg が奏功した事から、本抗体が病態の一環を担っている事が強く示唆された。

また、先日論文発表された、MS における新規自己抗原に対する抗 KIR4.1 抗体の当科患者における陽性率は既報例と比較し 3.9%と低かったが、他の疾患と比較すると MS 患者における OD 値の分布は広く、一部には高値の症例も認められる事から、病型や遺伝的背景による陽性率の差異が可能性として考えられる。今後は各症例の臨床病型との関連性の検討に加え、cell based assay を行なってこれらの結果を追試する予定である。また、最も OD 値の高かったアトピー性脊髄炎の 2 例に関しても、やはりこの抗体が病態形成に寄与している可能性が示唆された。この点についても、患者血清を用いた動物実験等で順次検討を追加する予定である。

結論

血中抗 NF 抗体は CCPD 患者で高値であった。この抗体陽性患者は IVIg および PE が有効であった事から、治療反応性を予測する意味でもこの抗体測定

は有意義と考えられた。一方 KIR4.1 の陽性率は既報例と異なり低かったが、一部の患者では高値であった事から、患者背景や臨床像との比較検討を順次行なっていく。

文献

- (1) Kamm C, Zettl UK, Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmunity Reviews* 11:196-202, 2012
- (2) Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR et al., Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *NEJM* 367:115-123, 2012
- (3) Falcone M, Scalise A, Minisci C et al., Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin: two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Sci* 27:58-62, 2006
- (4) Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al., Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 204:2363-2372, 2007
- (5) Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al., Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 79:2241-2248, 2012

健康危険情報

なし

知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

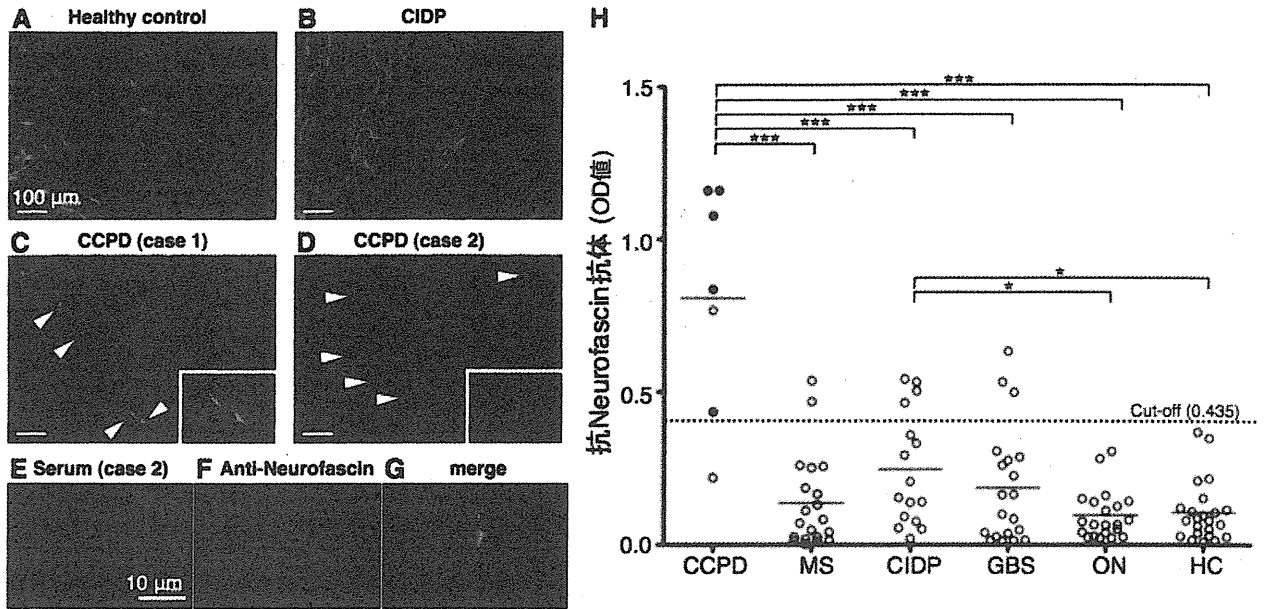


Figure 1.

抗Neurofascin抗体の特異性と患者血清中の抗体量

A-G: CCPD患者血清中の抗NF抗体

H: ELISAによる抗体価

(黒丸はcell based assayでも陽性)

CCPD: Combined Central and Peripheral Demyelination, MS/NMO: Multiple Sclerosis, Neuromyelitis optica,

CIDP: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy, GBS: Guillain Barre Syndrome,

ON: other neurological diseases, HC: Healthy Control

One-way ANOVA + Dunnett's post hoc analysis, Bars: mean \pm SEM, *: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$

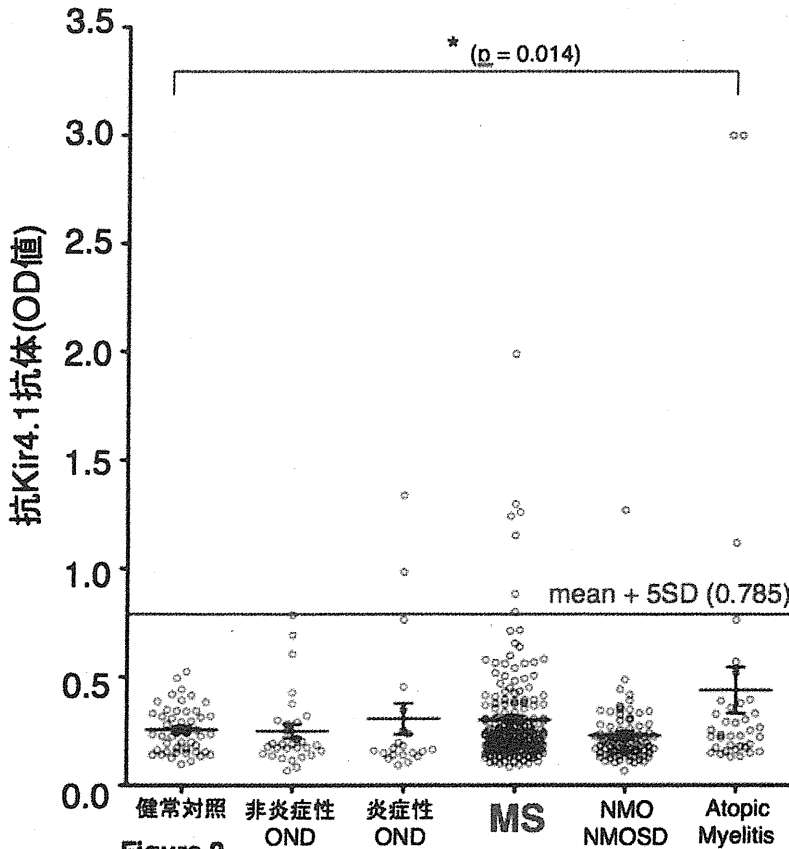


Figure 2.

抗Kir4.1抗体量(ELISA)

OND: other neurological diseases, MS: Multiple sclerosis, NMO: Neuromyelitis optica.

Bars: mean \pm SEM, *: $P < 0.05$

Table 1. KIR4.1抗体陽性率

	Total	陽性者 (mean+2SD)		陽性者 (mean+5SD)	
		陽性者	陽性率	陽性者	陽性率
健常対照	49	2	4.1%	0	0.0%
非炎症性OND	30	3	10.0%	1	3.3%
炎症性OND	21	3	14.3%	2	9.5%
MS	180	25	13.9%	7	3.9%
NMO NMOSD	75	2	2.7%	1	1.3%
Atopic Myelitis	37	6	16.2%	3	8.1%
合計	392	41	10.5%	14	3.6%