

胸腺外悪性腫瘍を合併した重症筋無力症の検討

班員 新野正明¹⁾

共同研究者 南 尚哉²⁾、網野 格²⁾、宮崎雄生²⁾、田代 淳²⁾、藤木直人²⁾、土井静樹²⁾、菊地誠志²⁾

【研究要旨】

重症筋無力症 (MG) 221 例を対象とし、悪性腫瘍の発症時期を MG 治療前と、治療開始後に分けて、胸腺以外の悪性腫瘍を合併した MG の臨床的特徴について検討を行った。「治療前」に 17 例、「治療開始後」に 10 例の胸腺外悪性腫瘍の合併を認め、「治療前」では甲状腺癌や乳癌が多く、「治療開始後」では、大腸癌、膀胱癌、肺癌の順に多かった。悪性腫瘍合併例の MG 平均発症年齢は「治療前」63.7 歳で、「治療開始後」59.8 歳と高齢で、胸腺腫合併は「治療前」17 例中 7 例、「治療後」は 10 例中 6 例と高率であり、胸腺摘出後 MG では 8 例中 3 例に胸腺外腫瘍の合併が見られた。「治療開始後」では免疫抑制剤が 5 例に使用されていたが症例数が少なく、今後、症例の蓄積が必要と考えられた。

【目的】

重症筋無力症 (MG) では約 30%に胸腺腫の合併がみられる。今回、胸腺以外の悪性腫瘍を合併した MG の臨床的特徴について検討を行う。

【対象】

2010 年 3 月から 2012 年 9 月までの間に当院に通院または入院した MG 221 例を対象とした。

【方法】

悪性腫瘍の発症時期を MG 「治療前」と、「治療開始後」に分けて検討を行う。また、「治療後」に対し、MG の治療との関連性について調べる。重複した悪性腫瘍の合併例について後ろ向き観察研究を行った。

【結果】

MG 「治療前」に 17 例、MG の「治療開始後」に 10 例の胸腺外悪性腫瘍の合併を認め、胸腺外「腫瘍なし」は 195 例であった。臓器別には、「治療前」は甲状腺癌や乳癌が多く、「治療開始後」は、大腸癌、膀胱癌、肺癌の順に多かった。性別 (M/F) は「腫瘍なし」72/123 に対し 「治療前」4/13、「治療開始後」3/7 と女性に多くみられた。MG 平均発症年齢は「腫瘍なし」で 46.1 歳に対し、「治療前」63.7 歳、「治療開始後」59.8 歳と「治療前」が高く、病型は (眼筋型/全身型)、「腫瘍なし」48/147 に対して「治療前」4/13、「治療後」1/9、「治療後」では全身型の比率が高かった。抗 AChR 抗体は「腫瘍なし」83.1%で陽性に対して、「治療前」では 94.1%、「治療後」は全例陽性であった。胸

1) 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部¹⁾ 同神経内科²⁾

腺腫の合併例は「腫瘍なし」27.7%に対し、「治療前」41.1%、「治療後」は60%であり、「治療開始後」では胸腺腫合併率が高かった。さらに胸腺腫摘除後MG8例のうち「治療前」に2例「治療後」1例に認められた。また、治療開始後の悪性腫瘍合併例ではMGの治療としてステロイド剤8例(80%)、免疫抑制剤5例(50%)、免疫吸着療法1例(10%)に行われ、 γ グロブリン大量療法は全例行われていなかった。「腫瘍なし」で免疫抑制剤の比率が27.7%であったことから、腫瘍合併例では免疫抑制剤使用率が高かった。悪性腫瘍の重複例として「治療前」に乳癌、甲状腺癌とが1例、「治療開始後」に大腸癌、悪性リンパ腫を合併した例が1例、大腸癌、肺癌を合併例が1例の計2例とともに胸腺腫合併MGであった。

【考察】

MGの経過中に胸腺腫瘍以外の悪性腫瘍の合併のリスクは、「MG自体は認められない」が、「胸腺腫は悪性腫瘍の合併のリスクになりうる」とされている¹⁾²⁾。また悪性腫瘍のリスクになりうるものとして、高齢発症、 γ グロブリン、免疫抑制剤が挙げられている²⁾³⁾。

今回の検討でも胸腺腫の合併や高齢発症はリスクになるものと思われた。胸腺腫の中でも胸腺腫摘除後MG8例で「治療前」に2例「治療後」1例に認められ、今後症例の蓄積が必要と考えられた。また、悪性腫瘍の重複例でも同様に高齢発症、胸腺腫合併

例に認められた。

免疫抑制剤については10例中5例、50%に使用歴を認めたが、投与開始数カ月で悪性リンパ腫の診断に至った例や、中止後に膀胱癌が発症した例も含まれているため、今後症例の蓄積が必要と考える。

【結論】

221例のMG患者のうち17例(7.7%)にMG治療開始前に胸腺外の悪性腫瘍を合併し、10例(4.5%)にMG治療開始後、胸腺外の悪性腫瘍を認めた。MGの高齢発症、胸腺腫の合併は悪性腫瘍のリスクを高めるものと思われた。臓器の異なる複数の腫瘍を合併する例もあり、注意を要すると考えられる。免疫抑制剤の投与、胸腺腫摘出後MGでは腫瘍の合併頻度が高い可能性があるが、症例数が少なく、さらなる検討が必要である。

(倫理面への配慮)

個人情報には細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。また、当院倫理委員会にて研究計画の承認を得た。

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

【文献】

- 1) Owe JF J Neurol Sci.;290:66-9, 2010
- 2) Cietterio A J Neurol.;256:1221-7, 2009
- 3) Wakata N Neurologist.;12:53-5, 2000

受動免疫性重症筋無力症ラットの神経筋接合部分子病態の解析

分担研究者 ○本村 政勝¹

共同研究者 吉村 俊祐¹, 吉村 俊朗², 栢田 智子¹, 中田 るか¹, 向野 晃弘¹, 宮崎 禎一郎¹, 中嶋 秀樹¹, 川上 純¹, 辻畑 光宏³, 江口 円俊⁴, 樋口 理⁵

研究要旨

我々は、正常ラットに実験的自己免疫性重症筋無力症 (experimental autoimmune myasthenia gravis: EAMG) ラット血清を静注し、その神経筋接合部の分子病態を解析した。まず、シビレエイ (Torpedo californica) の発電器官から精製したアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 蛋白質をラットに免疫し、EAMG ラットを作出した。次に、EAMG ラットの血清 50 μ l と 250 μ l をそれぞれ正常ラットの尾静脈から静注することで受動免疫性 MG ラットモデルを作出し、その臨床症状と神経筋接合部に関する各種免疫組織学的染色像を解析した。その結果、EAMG ラット血清 250 μ l 静注群では、12 時間後に四肢麻痺が生じ、48 時間後には最も激しい四肢麻痺が観察された。この時、神経筋接合部においては、AChR, MuSK, Lrp4 といった後シナプス蛋白質群の免疫染色シグナルは殆ど検出されず、補体介在性の膜破壊による各種蛋白質群の膜表面上の発現量の低下が強く示唆された。一方、EAMG ラット血清 50 μ l 静注群では、顕著な四肢麻痺は認められず、神経筋接合部における AChR の免疫染色シグナルの低下は軽度であった。興味深いことに、これらのラットの神経筋接合部においては、Lrp4 および MuSK 蛋白質の免疫染色シグナルの著明な増加が認められた。以上より、軽症の受動免疫性 MG ラットモデルにおいては、神経筋接合部の AChR 減少による神経筋伝達機能低下に対処するために、Agrin/Lrp4-MuSK シグナル経路の構成分子群の発現量が上昇しているものと推測された。

研究目的

1990 年代後半においては、神経終末から分泌されるプロテオグリカン分子・Agrin が筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase: MuSK) に作用することで神経筋接合部の形成が誘導されるという「Agrin 仮説」が支持されていたが、Agrin が MuSK に直接結合できないという事実から、両者を橋渡しする仮想分子の存在が指摘されていた。2006 年に、LDL 受容体関連蛋白質 4 (LDL-receptor related protein 4: Lrp4) 遺伝子変異マウスでは神経筋接合部が形成されないことが報

告され、さらには、2008 年に Lrp4 が Agrin と MuSK の双方と結合しうる蛋白質であること証明された¹⁾。一方で、MG で観察される神経筋接合部の膜破壊時における Lrp4 や MuSK の分子動態に関しては未だ不明な点が多い。今回、我々は、受動免疫性 MG モデルラットの神経筋接合部を研究対象とし、免疫組織化学的手法を用いて、Lrp4 と MuSK の発現量の変化を解析した。

研究方法

1) EAMG ラット血清の調製: シビレエイの発電器官由来の AChR を 2%-Triotn X-100 で可溶化し、 α -cobratoxin-CNBr-activated sepharose4B カラムを用いて、AChR を精製した。その蛋白を雌ルイスラット (体重: 100 から 200 g) に免疫した。その 1 ヶ月以上後に採血し、RIA 抗体測定法で十分に AChR 抗体が上昇している

¹長崎大学大学病院 第一内科 神経内科,

²長崎大保健学科, ³長崎北病院,

⁴化血研 蛋白製剤研究部第 2 課,

⁵長崎川棚医療センター 臨床研究部

ことを確認した。

2) 受動免疫性MGモデルラットの作出：正常雌ルイスラット（体重：100から200 g）の尾静脈からEAMGラット血清100から200 μ lを静注すると、その12 時間後には四肢麻痺が生じた(Lindstrom JM, et al, J Exp Med. 1976). 四肢麻痺は48時間後にそのピークとなった。EAMGラット血清50 μ lと250 μ lを正常ラット6匹づつ、尾静脈から静注した。その後経時的に、臨床症状、体重と1分間の運動量を水平自発運動量測定装置（山下技研有限会社）で測定し、静注前と48時間後に神経筋接合部生検を行った。

3) 神経筋接合部生検：ラットの下肢長指伸筋(extensor digitorum longus muscle: EDL)を生検し、免疫染色と電顕による微細構造を検討した。免疫染色では、AChR; α -bungarotoxin-peroxidase, MuSK; anti-MuSK antibodies (Santa Cruz Biotechnology Inc.), Lrp4; anti-Lrp4 antibodies (R & D system)を用いて、それぞれの染色性を検討した。対象検体は、長崎大学大学院医学研究科医学部倫理委員会の規定に従って同意が得られたものを用いた。

研究結果

1) 臨床症状：50 μ lEAMG 血清静注群は、体重減少は無かったが、軽度の運動量の低下を認めた。一方、250 μ lEAMG 血清静注群では、12 時間後には四肢麻痺が生じ体重と運動量が減少し、48 時間後には自分の体を支えることが出来ない状態となった。

2) 神経筋接合部生検：250 μ lEAMG 血清静注群の場合、静注 48 時間後の神経筋接合部ではAChR, Lrp4, および MuSK 蛋白質の染色シグナルは殆ど検出されなかった。一方、50 μ lEAMG 血清静注群では、AChR の染色シグナルの減少は軽微に留まり、Lrp4 と MuSK の両蛋白質の染色シグナルについては逆に増加傾向を認めた。以上より、50 μ lEAMG 血清静注

群は、軽症受動免疫性 MG 動物モデルと考えられた。

考察

MuSK 蛋白質の動態に関しては、正常の神経支配を受けている状態では WB では検出されず、Nerve cut された状態では、その2日目より蛋白量が増加し14日目に最大となる2)。軽症受動免疫性 MG ラットにおいては、神経筋接合部の AChR 減少による神経筋伝達機能低下に対処するために、48 時間で Agrin/Lrp4-MuSK シグナル経路の構成分子群の発現量を上昇させることで、そのシグナル経路を活性化している可能性が示唆された。一方、重症受動免疫性 MG ラットでは、AChR だけでなく MuSK-Lrp4 蛋白質も破壊され、シグナル経路の活性化が働かない状態になっていることが推測された。

結論

MG の分子病態における Agrin/Lrp4-MuSK pathway の果たす役割を解析する上で、軽症受動免疫性 MG ラットモデルの利用は非常に有効である。

文献

- 1) Kim N, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. Cell. 2008 ;135:334-42.
- 2) Valenzuela DM, et al. Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury. Neuron. 1995 ;15:573-84.

健康危険情報 なし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

重症筋無力症における舌圧測定の有用性

研究分担者 郡山達男¹⁾
共同研究者 上利 大¹⁾, 六車一樹¹⁾, 内藤かさね¹⁾, 田路浩正¹⁾, 永見慎輔²⁾,
金城美紀²⁾, 井口郁雄³⁾

研究要旨

舌圧測定器 (JMS 社, TPM-01) を使用し, 重症筋無力症 (MG) 患者の舌圧を測定し, 臨床症状との関連性を比較検討した. 当科に通院中もしくは入院した MG 患者 71 例を対象とした. MGFA 分類で Class 0-I 群と Class II a-IVb 群, および健常対照群で年齢と性別を一致させ, 舌圧を比較検討したところ, Class 0-I 群および健常対照群より, Class II a-IVb 群は舌圧値が有意に低かった. また, MG-ADL 総スコアおよび, 球症状が関係する 4 項目 (会話, 咀嚼, 嚥下, 呼吸) の合計スコアと舌圧値との関連を検討した結果, MG-ADL 総スコアに比べ, 4 項目の合計スコアはより有意な関連を認めた. ステロイドパルス療法を施行した入院患者では, 治療前後で舌圧値に有意な変動がみられ, パルス前後の治療効果に関して, Class 0-I 群と Class II a-IVb 群とでは治療の反応に有意差を認めた. 特に Class II a-IVb 群は, ステロイドパルス後の初期増悪期に球症状の増悪とともに舌圧値も低下し, 臨床症状を反映していることが示唆された. MG 診療において舌圧測定は有効な定量的指標となる可能性が示された.

研究目的

MG では臨床的に球症状が問題なることが多く, その検査評価として呼吸機能検査を行っている. しかしながら, 実際に球症状が強い患者や呼吸障害が強い患者は検査自体が困難なこともあり, 経時的定量的に球症状を評価することは容易ではない. 本研究では舌圧測定器 (JMS 社, TPM-01) を使用し, MG 患者の舌の運動機能を舌圧として測定し, 臨床症状との関連性を検討した.

研究方法

当科に, 2012 年 8 月から 2013 年 1 月に, 通院もしくは入院した MG 患者を対象とした. 外来通院患者は 62 例 (平均年齢±標準偏差, 57.9±16.3 歳, 範囲 16-84 歳; 男性 27 例, 女性 35 例), 入院患者は 9 例 (54.5±12.3 歳, 範囲 26-75 歳; 男性 1 例, 女性 8 例) で合計 71 例

(57.4±16.9 歳, 範囲 16-84 歳; 男性 28 例, 女性 43 例) である. 一方, 健常対照群は 78 名 (45.2±13.8 歳, 範囲 22-74 歳; 男性 16 名, 女性 62 名) であった. 外来患者の MGFA 臨床分類は Class 0:4 例, I:6 例, II a:10 例, II b:1 例であった. 抗 AChR 抗体は 45 例で陽性, 抗 MuSK 抗体が 2 例で陽性であった. 入院患者は Class I :3 例, II a:1 例, II b:1 例, III a:1 例, III b:1 例, IV a:1 例, IV b:1 例であった. 抗 AChR 抗体は 8 例で陽性, 抗 MuSK 抗体が 1 例で陽性であった.

舌圧は舌圧測定器 (JMS 社, TPM-01) を使用した. あらかじめ口腔外で所定内圧に与圧されたバルーンを口腔内に挿入後, 被験者の前舌と口蓋間に固定し, 舌先端部を最大の力で口蓋にむけて拳上させ, バルーンにかかる最大押し付け力 (最大舌圧) を 5 回測定し, その平均値を舌圧値とした.

全健常対照群において, 年齢と舌圧値の関連を検討し, また男性と女性で年齢を一致させ, 舌圧値の差を検討した (男性: 51.1±11.9 歳, n=8, 女性: 51.9±10.6 歳, n=29).

1) 広島市立広島市民病院 神経内科

2) 同 言語聴覚士

3) 同 耳鼻咽喉科

つぎに MGFA 分類の症状なし、もしくは眼症状のみを認める群 (Class 0-I 群) と全身症状を認める群 (Class II a-IVb 群) と対照群で年齢、性別を一致させ、それぞれの群を比較した (Class 0-I 群: 54.5 ± 17.2 歳, 男性 4 例, 女性 19 例; Class II a-IVb 群: 54.5 ± 18.3 歳, 男性 5 例, 女性 23 例; 健常対照群: 53.1 ± 11.2 歳, 男 8 名, 女性 39 名)。また, MG-ADL 総スコアおよび, MG-ADL の中で球症状が関係する 4 項目 (会話, 咀嚼, 嚥下, 呼吸) の合計スコアと舌圧との関連を検討した。さらに入院患者における舌圧は, 9 例中 8 例で入院時もしくはステロイドパルス治療前, 初期増悪をきたすパルス終了直後 (終了 1 日目もしくは 2 日目), 治療終了後に測定し, パルス前後での変化, Class 0-I 群と Class II a-IVb 群で治療による反応の有無を検討した。最後の 1 例では入院中の症状の経過と舌圧の推移を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はすべての被検者に事前に研究の主旨と手順を詳細に説明し, 口頭にて研究協力に対する同意を得ている。また, 匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

研究結果

健常対照群において舌圧と年齢には関連性を認め (単回帰分析, $r=0.48$, $p<0.01$), 年齢が高くなるにつれて舌圧が低下した。また, 50 代男女で年齢を一致させ比較した結果, 男性の方が有意に高値であった (Student t 検定, $t=2.64$, $p<0.05$) (図 1)。

MGFA 分類で比較した結果, Class II a-IVb 群は, Class 0-I 群, 健常対照群に比較して舌圧が有意に低下していた (Steel-Dwass 法, $p<0.01$; 図 2)。つぎに MG-ADL スコアでの比較では総スコアよりも球症状が関係する 4 項目の合計スコアと舌圧はより有意な関連を認めた (ロジスティック解析, それぞれ $\chi^2=124$ と 244 , それぞれ $p<0.004$ と $p<0.001$)。

入院患者において, パルス前に舌圧が測定されていない症例③と⑤を除くと, パルス直

後に 6 例中 4 例で初期増悪として球症状の増悪と舌圧値の低下を認めた (図 3)。

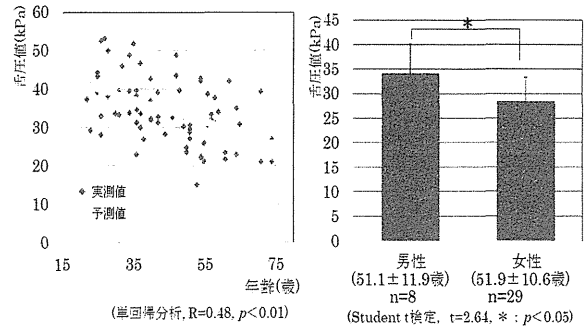


図 1. 健常対照群における年齢と舌圧の関連性 (左) および性別による舌圧の差 (右)

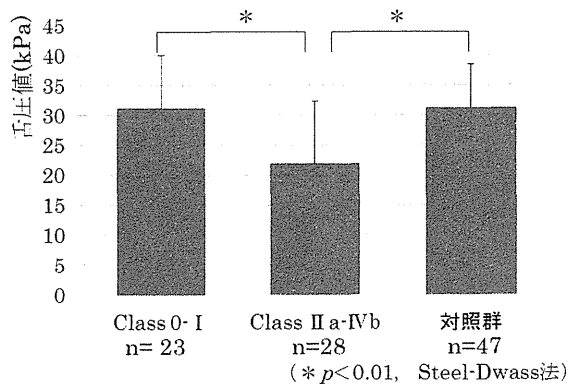


図 2. Class 0-I 群と II a-IVb 群および対照群における平均舌圧の比較

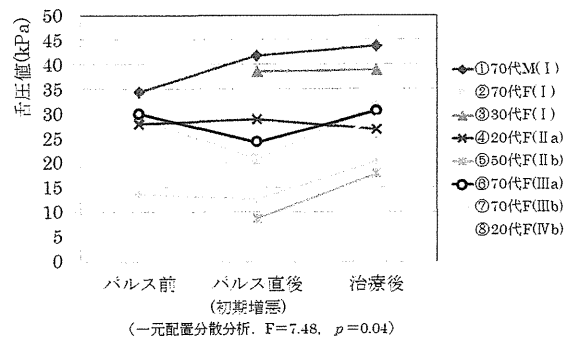


図 3. 各 MG 症例におけるステロイドパルス前後の舌圧値の変動

またパルス直後, 治療後を比較すると, 8 例中 5 例で臨床的な明らかな改善を示し, 舌圧の上昇を認めた (症例②, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧)。治療前後で舌圧に有意に変動がみられた (一

次配置分散分析. $F=7.48$, $p=0.04$; 図 3).

さらに、パルス前後の反応に関して、Class 0-I 群と Class II a-IVb 群では治療の反応に有意差を認めた(二元配置分散分析. $F=6.19$, $p=0.02$; 図 4).

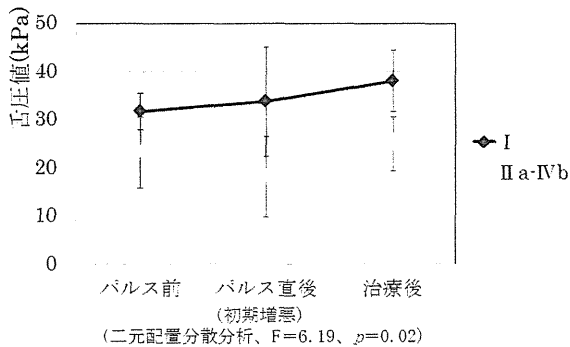


図 4. Class 0-I 群と II a-IVb 群における舌圧に対するステロイドパルスの効果

図 5 は、70 代女性で抗 MuSK 抗体陽性例(症例⑨)の入院中の臨床経過である。クリーゼ前に球症状の増悪とともに舌圧の低下を認め、その後ステロイドパルスにより舌圧が改善傾向を示し、症状は軽快した。

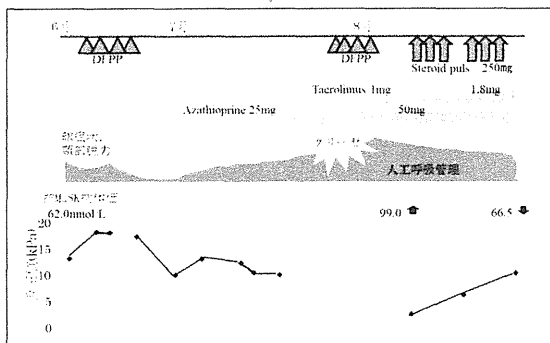


図 5. 臨床経過と舌圧の推移 (症例⑨)

考察

舌圧測定器 (JMS 社, TPM-01) は 2010 年、舌圧測定器として本邦で初めて医療機器承認された。武内らは本測定器を用いて、脳血管障害や神経筋疾患に由来する嚥下障害または構音障害を有する患者をコントロール群と比較し、舌圧値が有意に低く、特に嚥下障

害を有する群は構音障害の有無に関係なく舌圧値が低いことを示し¹⁾、Utano-hara らの多数例の健常者の検討の結果²⁾との関連性からも嚥下障害の評価など臨床上有用であることを報告した。

MG 診療では球症状は症状の増悪時や、ステロイドパルス療法後に初期増悪としてクリーゼに進行することがあるなど臨床的に非常に問題となることが多い。これまでその検査評価として呼吸機能検査を行っているが、検査自体の負担から経時的定量的に球症状を評価することは容易ではなく、より簡便な検査が必要であった。今回の調査の結果、MG 患者では全身症状を伴う群は伴わない群より舌圧値が低かった。MG-ADL スコアの球症状が関連する 4 項目はより舌圧値の関連性が示唆された。特に全身症状を伴う群は、ステロイドパルス後の初期増悪期に球症状の増悪とともに舌圧値も低下し、臨床症状を反映していることが示唆された。一方、球症状が増悪時でもベッドサイドで簡便に施行が可能であるため、それほど負担なく経時的な検査が可能であった。球症状の定量的経時的な評価はきわめて重要である。今後症例数を増やし、舌圧を測定することにより、ステロイドパルスが可能かどうか、またステロイドの用量を調整して施行が可能かどうかなど治療の選択や経過の指標となるかを今後さらに検討していく予定である。

結論

MG 患者では舌圧は球症状を反映していることが示唆された。MG 診療において舌圧測定は球症状に対して有効な定量的指標となる可能性がある。

文献

1. 武内和弘, 小澤由嗣ら. 嚥下障害または構音障害を有する患者における最大舌圧測定の有用性—新たに開発した舌圧測定器を用いて—. 日摂食嚥下リハ会誌 2012; 16; 165-174
2. Utano-hara Y, Hayashi R, et al. Standard values of maximum tongue pressure taken

using newly developed disposable tongue
pressure measurement device. Dysphagia
2008; 23: 286-290

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

実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態におけるプロテオグリカン

分担研究者 楠 進¹

共同研究者 ○宮本勝一¹、森口幸太²、田中紀子¹、門松健治³、北川裕之⁴

研究要旨

プロテオグリカン (PG) は細胞骨格の主要成分であるが、脳や脊髄など中枢神経にも多く存在することが知られており、構造の違いにより数種類に分けられる。PG は中枢神経系では神経細胞が無秩序に増殖するのを抑制する働きがあるが、外傷から治癒する場面では再生神経の伸長を阻害し回復を遅くさせる。神経免疫疾患と PG との関連は詳しく研究されていないが、我々は多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、コンドロイチン硫酸 (CS) やケラタン硫酸 (KS) などの PG が病態に関与することを報告した。今回の実験結果から、CS は EAE 症状を抑制し、KS は EAE 症状を増悪させることが明らかとなり、CS を増加させること、あるいは KS を抑制することが EAE の治療につながる事が示唆された。PG は MS の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

研究目的

プロテオグリカン (PG) は細胞骨格の主要成分であり、構造の違いにより数種類に分けられる。ヒアルロン酸やグルコサミンなどは健康食品でお馴染みの PG であるが、PG は関節軟骨だけではなく脳や脊髄など中枢神経にも多く存在することが知られている。中枢神経では PG は神経細胞が無秩序に増殖するのを抑制する働きがあるが、外傷から治癒する場面では PG が再生神経の伸長を阻害し回復を遅くさせる。中枢神経免疫疾患と PG との関連は詳しく研究されていないが、近年、我々は多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、PG が病態に関与することが明らかになった。

コンドロイチン硫酸 (CS) は、6 位硫酸化酵素をノックアウトし正常構造の CS が出来ないマウス (C6ST1-KO) を作成し EAE を誘

導したところ症状は悪化した。一方、ケラタン硫酸 (KS) は生合成に必要な N-アセチルグルコサミン 6-O-硫酸転移酵素 1 をノックアウトしたマウス (KS-KO) を作成し EAE を誘導したところ軽症化した。つまり正常構造 CS は EAE の悪化を阻止する働きがあり、KS は EAE の病態を促進させる方向に働いていると考えられた。このように PG の種類によって EAE の病態が悪化したり、軽症化したりと異なる方向へ修飾することが明らかになった。

今回我々は CS を増加させる事、あるいは KS を抑制する事によって EAE の治療が可能かどうかを検討した。

-
- 1) 近畿大学医学部神経内科
 - 2) 防衛医科大学第三内科
 - 3) 名古屋大学医学部生化学
 - 4) 神戸薬科大学生化学

研究方法

CSを増加させる解析は、C6ST1を強制発現させたマウス(C6ST1-Tg)を用いた。同時にC6ST1-KOや野生型マウス(Wt)にもEAEを誘導した。KSを抑制する解析は、KS-KOを用い、病態をより詳細に検証した。いずれもB6バックグラウンドである。またKS制限酵素を用いた実験も試みた。EAEはMOG(35-55)ペプチドを用いて誘導した。MOG特異的リンパ球のrecall responseはMOG感作12日目で脾臓と所属リンパ節を摘出しリンパ球をMOG再刺激下で48時間培養し、3[H]取り込みによる細胞増殖と、培養上清のサイトカインを測定し評価した。

(倫理面への配慮)

大学の実験動物取り扱い規則に従い、動物愛護に留意して実験を実施した。本研究では患者情報、および血液検体は使用していない。

研究結果

C6ST1-KOのEAEスコアは野生型マウス(Wt)に比べて有意に増悪し、C6ST1-Tgは有意に軽症化した(図)。MOG特異的リンパ球のrecall responseは有意差を認めなかった。KS-KOのEAEスコアは野生型マウス(Wt)に比べて有意に軽症であった。KS-KO由来のMOG特異的リンパ球のrecall responseはWtに比べて細胞増殖反応は弱かった。KS制限酵素を用いたEAE治療実験は投薬条件の設定中である。

考察

EAEの実験結果から、CS(C6ST1)はEAEの病態を抑制し、KSはEAEの病態を促進することが確認された。recall responseの結果か

らは、CSはEAE effector phaseで、KSはEAE induction phaseで病態を修飾していることが推測された。

今年度は具体的な治療実験の成功には至っていないが、次年度はCSについてはC6ST1補充療法、KSについてはKS制限酵素、あるいは、中和抗体を用いた治療実験を行う予定である。

結論

CSはEAE症状を抑制し、KSはEAE症状を増悪させることが明らかとなり、CSを増加させること、あるいはKSを抑制することがEAEの治療につながる可能性が示唆された。PGはMSの新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

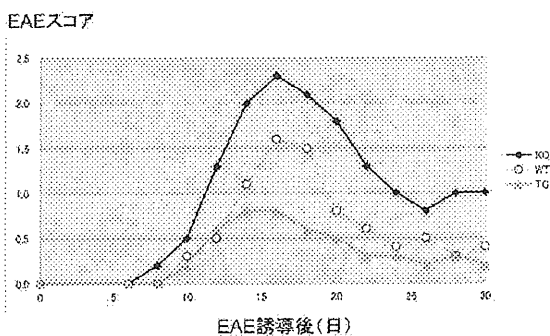
健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録：なし

図 EAEスコア



KO: C6ST1-KO, TG: C6ST1-Tg, WT: Wt

実験的自己免疫性脳脊髄炎における TBP-2 発現修飾による免疫制御の試み

班 員 松井 真¹⁾

共同研究者 富岳 亮¹⁾、帆足福子¹⁾、荒谷信一¹⁾、長山成美¹⁾、増谷 弘²⁾

研究要旨

Thioredoxin は抗酸化ストレス作用のある蛋白で、Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) はその thioredoxin の負の調節因子である。TBP-2KO マウス由来の樹状細胞は、T 細胞の反応を誘導する能力は低下している。今回、我々は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を TBP-2 Knock out mouse (TBP-2KO) に発症させ、TBP-2KO の EAE に対する影響を検討した。雄の TBP-2KO はコントロールと比べ EAE の症状において有意な抑制効果を認めた。雌の TBP-2KO マウスに関しては、繁殖力が弱いため少数での検討のため一定の傾向を得るに至っていない。今後、雌の個体数が確保できた時点で多数での再検討し、さらにリンパ球サブセット・サイトカインなどを解析し、TBP-2 が免疫機構にどのように作用しているかも解明して多発性硬化症の新たな治療薬への可能性について検討する。

研究目的

Thioredoxin は抗酸化ストレス作用のある蛋白で、Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2) はその thioredoxin の負の調節因子であることが解っている。TBP-2KO マウス由来の樹状細胞は、同レベルの MHCclass II 抗原を表現するにもかかわらず T 細胞の反応を誘導する能力は wild type と比べて低下していることも判明している。

今回、我々は多発性硬化症の動物モデルである EAE を TBP-2KO と C57BL/6J に発症させ、その臨床スコアを経時的に比較し、TBP-2KO の EAE に対する影響を検討した。

方法

C57BL/6J および C57BL/6 の近交系で作製された TBP-2KO マウスを交配し myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)35-55 peptide を用いて EAE を作成した。TBP-2KO は繁殖力が弱く、一度に比較実験を行う匹数を確保することが困難なため、今までに 3 回に分けて実験を行った。対照として C57BL/6J に MOG

35-55peptide を使用し EAE コントロール群を作成し、TBP-2KO と C57BL/6J による EAE の臨床スコアを経時的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢医科大学実験動物委員会の承認を得て行われた。

結果

第 1 回は、2 匹の雌と 2 匹の雄 TBP-2KO マウスで EAE を作製し、コントロールには雌 C57BL/6J マウス 5 匹を用いた。その結果、コントロールマウスは平均 12 日で発症し、後肢麻痺を呈したのに対し、雌 TBP-2KO マウスの一方は発症せず、もう一方は 15 日目に遅れて発症し、後肢麻痺まで呈した。雄 TBP-2KO マウスの一方は 12 日目の発症後急速に死に至り、もう一方はやはり 12 日目に発症して後肢麻痺を呈した。

第 2 回は、1 匹の雌と 4 匹の雄 TBP-2KO マウスを用いて EAE を作製し、コントロールは雌 C57BL/6J マウス 5 匹を設定した。その結果、コントロールマウスは平均 12 日で発症し、後肢の不全麻痺を呈した。対照的に、雌 TBP-2KO マウスは麻痺症状を呈さず、また雄 TBP-2KO では平均 14 日

1) 金沢医科大学神経内科学

2) 京都大学ウイルス研究所感染防御

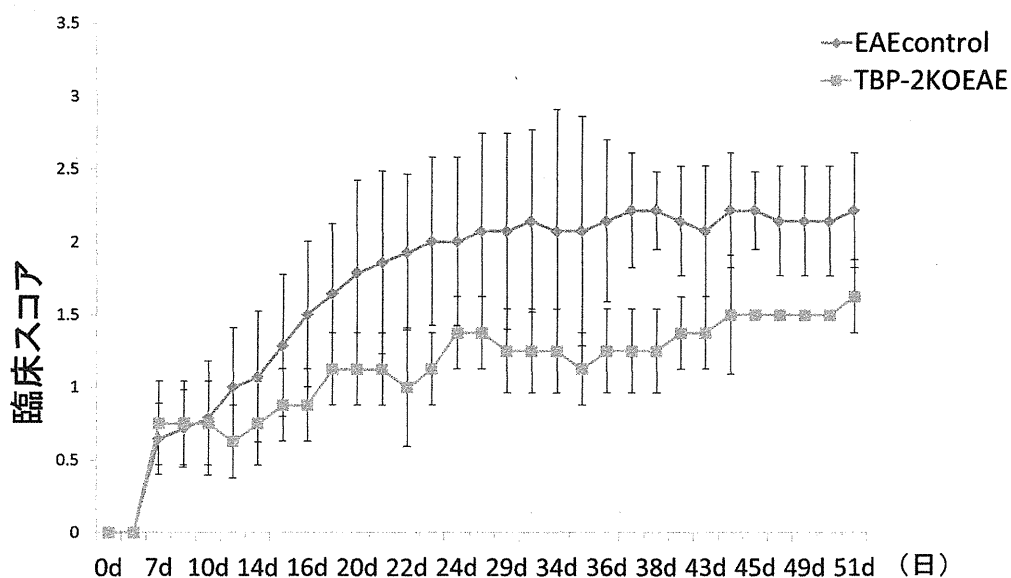


図1. TBP-2KOEAE(♂)とEAEコントロール(♂)

と遅れて発症したが、尾の脆弱化から後肢の不全麻痺までの症状を呈し、雌のコントロール群と比べて有意差を認めなかった。第3回目は4匹の雄 TBP-2KO マウスと雄の EAE コントロール8匹を作成し比較検討した。症状は TBP-2 と EAE コントロールともに8日で発症した。EAE コントロールは下肢の麻痺を呈した。一方 TBP-2KO マウスは尾の麻痺から下肢の麻痺を呈し、臨床スコアはコントロール群と比べの有意な低値を認めた。

考察と結論

- 1) 第3回の雄の EAE コントロール作製による検討の結果から、雄において TBP-2KO は EAE 抑制効果を認めた。
- 2) TBP-2KO マウスは繁殖力が弱く一度に個体を確保することは困難である。今後、繁殖を繰り返し、雌の個体数が確保できた時点で雌に関しても TBP-2KO の EAE に対する影響を再検討する。

- 3) TBP-2KO マウス由来の樹状細胞は、同レベルの MHC class II 抗原を発現するにもかかわらず、T細胞の誘導能力は Wild type に比べて低下しているとされている。今回の EAE 抑制効果も T細胞の誘導能力の低下によるものと考えられるが、今後リンパ球サブセットならびにサイトカインの解析を行い TBP-2 の免疫機構への影響を解明し多発性硬化症の新たな治療薬の可能性を検討する。

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

活性酸素 (ROS) を標的とした多発性硬化症の治療に向けて 抗酸化剤フェブキシソスタットによる EAE 抑制効果と機序

分担研究者 中辻裕司¹⁾

共同研究者 オノラ ジョセフ¹⁾、甲田亨¹⁾、高田和城¹⁾、多田智¹⁾、奥野龍禎¹⁾、
望月秀樹¹⁾、木下允²⁾、佐古田三郎³⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) およびその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の病態に、活性酸素種 (ROS) が関与していることが報告されており^{1,2)}、我々もフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンが EAE の症状改善に有効であることを報告した³⁾。より効果のある薬剤を探してきたが、平成 23 年度の本会議で抗酸化作用が期待されるキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤フェブキシソスタットが再発寛解型 EAE に対して治療的・予防的効果があることを報告した。その後の研究で EAE の中枢神経系 (CNS) では XO の発現・活性が亢進し、フェブキシソスタットによって発現・活性がともに抑制されることが判明した。CNS における酸化ストレスマーカーも抑制され、フェブキシソスタットの抗酸化作用を明らかにした。さらに 2 次進行型 (SP)-MS のモデル動物を利用し、フェブキシソスタットには神経障害抑制効果もあることを示した。この結果は治療法の乏しい SPMS に対しても治療効果が期待されることを示唆するものである。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の病態に活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が関与しており、ROS の抑制が治療法となることが考えられる。抗酸化作用の期待される新規高尿酸血症治療薬が再発寛解型実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルに有効であることを昨年報告したが、その作用機序を明らかにし、臨床応用に繋ぐことが第一の目的である。また治療法の乏しい 2 次進行型 (SP)-MS に対する効果をまず 2 次進行型モデル動物 SP-EAE を利用して検証

し、ヒト SPMS に対する臨床応用に繋ぐことも目的とする。

研究方法

・フェブキシソスタットは帝人ファーマより供与いただいた。マウスへの投与は蒸留水に溶解し、超音波攪拌後給水ボトルで投与した。培養系実験では 0.01% DMSO 溶液に溶解使用した。

・実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の誘導。再発寛解型 (RR)-EAE は、8 週齢雌の SJL/J マウスに、PLP₁₃₉₋₁₅₁ ペプチド 150 µg を完全フロイントアジュバント (CFA) と

1) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

2) 大阪大学免疫制御学

3) 国立病院機構刀根山病院

ともに免疫し誘導した。予防的投与群にはフェブキシスタットを 0.75 mg /kg/日を免疫 10 日後から実験終了まで投与し、治療的投与群には、免疫 20 日後から実験終了まで投与し、重症度を連日評価した。SP-EAE は 10 週齢雌の NOD マウスに、MOG₃₅₋₅₅ ペプチド 200 µg を CFA とともに免疫し誘導した。フェブキシスタットは免疫 20 日後から実験終了まで投与した。

・組織学的解析。RR-EAE においては、クリニカルピークである免疫 16 日後に脊髄を採取し、SP-EAE では慢性進行期である免疫 40 日後に脊髄を採取し組織学的、免疫組織化学的解析を行った。

・キサンチンオキシダーゼ (XO) 活性はブテリンを基質とし、生成されたイソキサントプテリンの吸光度を測定することにより評価した。

・フェブキシスタットの *in vitro* における効果は ROS および iNOS 産生を指標として、ミクログリア、マクロファージ細胞株を使用し検討した。ROS 産生の指標としては Nitrite を Griess 法によって測定した。

研究結果

(1) XO の発現を免疫組織化学的に検討したところ正常マウス脊髄ではほとんど発現が認められないが、EAE では著明に発現誘導されていた。発現は特に浸潤マクロファージ/ミクログリアで亢進していた。

さらに XO 活性は、正常ではわずかな活性しか認められないが、EAE では炎症の大きな脊髄、小脳、大脳の順で亢進していた。

(2) EAE にフェブキシスタットを経口投与することにより、XO の発現・活性はともに有意に抑制され、CNS 組織で酸化ストレスマーカーであるチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS) が抑制された。

(3) ミクログリア/マクロファージの細胞培養系においてもフェブキシスタットによる ROS、RNS の抑制効果が確認された。

(4) SP-EAE 慢性期脊髄の銀染色による神経軸索の評価より、フェブキシスタット投与群ではコントロール EAE で認められる軸索障害が有意に抑制され、症状の進行も有意に抑制された。

考察

XO の発現、活性は EAE において血液、中枢神経系において亢進しているが、フェブキシスタットにより末梢のみならず中枢においても抑制される。この XO 活性抑制による ROS 抑制が EAE における効果発現機序に関与していると考えられる。

脊髄組織での軸索障害がフェブキシスタットで抑制されることが EAE のクリニカルスコア軽減を反映していると考えられるが、この効果は SP-EAE でも確認された。フェブキシスタットは再発寛解型 (RR)

MSのみならず、有効な治療法の乏しい SPMS や1次進行型 (PP) MS に対しても有効性を示す可能性が示唆される。

フェブキシソスタットは高尿酸血症治療剤としてすでに安全に使用されている経口薬剤であり、ヒト MS に対する有効性も期待できる。MS の治療薬として複数のモノクローナル抗体等新薬が臨床現場で使用できるようになりつつあるが、フェブキシソスタットは目立った副作用がなく、安価であり、それらの治療薬と併用できる可能性もある。さらに有効な薬剤が乏しい SPMS に対する有効性も期待できる。ヒト MS への適応拡大は意義が大きいと考える。

結論

キサランチンオキシダーゼインヒビター、フェブキシソスタットは RR-EAE および SP-EAE に有効である。安全で安価な薬剤でありヒト MS への適応が期待される。

文献

- 1) Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D.
The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol* 251: 261-268, 2004

- 2) Haider L, Fischer MT, Frischer JM et al.
Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 134(7): 1914-1924, 2011
- 3) Moriya M, Nakatsuji Y, Miyamoto K et al.
Edaravone, a free radical scavenger, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett* 440(3):323-326, 2008

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願：あり

脱髄疾患の治療薬および予防薬、発明者：中辻裕司、木下允、オノラ ジョセフアーチャー、佐古田三郎、出願人：国立大学法人大阪大学、帝人ファーマ株式会社、出願番号 特願 2011-223978 出願日 2011年10月11日 国際特許出願日 2012年10月10日、出願国 PCT 加盟国、台湾、アルゼンチン及びベネズエラ、出願番号 PCT/JP2012/076746

実用新案登録：なし

タイラーウイルス誘導脱髄疾患モデルにおける 樹状細胞と免疫制御受容体の役割の検討

研究分担者 大原 義朗¹⁾
共同研究者 武田 和也²⁾、姫田 敏樹¹⁾、中村 晃²⁾

研究要旨

タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス (TMEV) の持続感染により引き起こされる脱髄疾患 (TMEV-IDD) は、ヒトの多発性硬化症 (MS) モデルである。MS 治療には、I 型インターフェロン (IFN) 療法が行われることから、生体内における主要な IFN 産生細胞である形質細胞様樹状細胞 (pDC) および、その機能を制御している免疫グロブリン様受容体 PIR-B に着目し、TMEV-IDD 発症にこれらが果たす役割を明らかにすることを目的とした。今回、TMEV による pDC の I 型 IFN 産生への寄与や、細胞内におけるカプシドタンパク質の発現、細胞表面へのウイルス吸着などについて *in vitro* で検討した結果、TMEV は pDC に感染しないことが明らかとなった。pDC による抗ウイルス作用が機能しないことが、TMEV の持続感染の成立に寄与している可能性が考えられた。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の再発防止には、I 型インターフェロン (IFN) の投与が効果的であるが、生体内においてその産生能が最も高い形質細胞様樹状細胞 (pDC) が果たす役割は不明である。本研究では、MS の動物モデルであるタイラーマウス脳脊髄炎ウイルス (TMEV) 感染による脱髄疾患 (TMEV-IDD) における pDC の役割について検討する。発症にはウイルスの持続感染が必須であり、TMEV による、宿主の抗ウイルス反応やアポトーシスの抑制が関与していると考えられている。しかしながら TMEV 感染ならびに脱髄発症における pDC の役割についてはほとんど知られていない。一方、免疫制御受容体は様々な免疫応答を正や負に制

御しており、その機能の破綻は自己免疫疾患と密接に関わっている。pDC においてもこれら受容体が数多く発現しており、ごく最近、我々はペア型免疫グロブリン様受容体 (PIR-B) が、I 型 IFN 産生を抑制していることを明らかにしている¹⁾。また PIR-B は中枢神経系においても発現していることが報告されており、神経軸索伸長阻害因子 Nogo や MAG 等に結合して、軸索伸長を阻害していることが示唆されている²⁾。

そこで、TMEV-IDD における pDC や免疫制御受容体 PIR-B の役割を明らかにすることにより、これらを標的とした新たな MS 治療法の可能性について追求することを目的とする。

¹⁾ 金沢医科大学 医学部 微生物学講座

²⁾ 金沢医科大学 医学部 免疫学講座

研究方法

野生型および PIR-B ノックアウト (KO) マウスより骨髓細胞を採取し、Flt3 リガンド存在下で8日間培養して pDC を誘導した。TMEV は脱髄を誘導する慢性株 DA を用いた。TMEV 添加24時間後、生成した培養上清中の IFN- α および IL-12 を ELISA 法にて測定した。細胞表面への TMEV の結合についてはフローサイトメーター (FCM) を用いて検討した。またウェスタンブロット法 (WB) にてウイルス構成タンパク質の一つである VP1 の合成を経時的に評価した。

研究結果

TMEV 添加による IFN- α および IL-12 産生量は、コントロールと比較して極めて微量であった。またいずれも PIR-B KO と野生型間で明らかな有意差は認められなかった。FCM による検討では、PIR-B KO と野生型との差は見られなかったが、従来型樹状細胞 (cDC) に比べ、pDC では非常に弱い結合しか検出できなかった。さらに WB の結果、cDC では VP1 の発現が経時的に増加したが、pDC においてその発現はほとんど確認できなかった。

考察

cDC には TMEV が感染することは報告されているが³⁾、本研究の結果から、pDC では TMEV の感染は成立していない可能性が考えられた。通常 pDC は IFN- α を多量に産生することによりウイルス排除に寄与するが、pDC が TMEV 感染を感知できないため、抗ウイルス反応が弱くなり、個体における持続感染につながる可能性が示唆された。今後、cDC との比較を行い、TMEV 感染に寄与する受容体の同定を試みる。また PIR-B KO において

TMEV-IDD 誘導を行い、PIR-B の役割について検討する予定である。

結論

pDC は TMEV との親和性が低く、I 型 IFN 産生への寄与が低いと考えられた。

文献

- 1) Mitsuhashi Y, Nakamura A, Endo S, Takeda K, Yabe-Wada T, Nukiwa T, Takai T. "Regulation of plasmacytoid dendritic cell responses by PIR-B." *Blood*. 2012, 120(16):3256-9.
- 2) Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, Stawicki S, Wu Y, Shatz C, Tessier-Lavigne M. "PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration." *Science*. 2008, 322(5903):967-70.
- 3) Hou W, So EY, Kim BS. "Role of dendritic cells in differential susceptibility to viral demyelinating disease." *PLoS Pathog*. 2007, 3(8):e124.

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

IL-1 シグナルはタイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患の 発症とその防御の両方に関与する

研究分担者 高 昌星¹⁾
共同研究者 Byung S Kim²⁾

研究要旨

C57BL/6 雌マウス および B6.129S7-*Il1r1tm1mx/J* 雌マウス (IL-1R KO) 大脳半球内に TMEV (1×10^6 PFU) を接種した。TMEV-IDD の臨床症状の経過および病理組織学的変化を比較検討した。ウイルスの持続感染、サイトカインの産生および TMEV 接種マウスの中樞神経系における免疫応答を定量的 PCR、ELISA、および Flow cytometry を用いて解析した。IL-1 β の投与により、TMEV-IDD 抵抗性の B6 マウスが TMEV-IDD の感受性を獲得し、高レベルの Th17 応答が誘導された。興味深いことに、TMEV を IL-1R-欠損の抵抗性 C57BL/6 (B6) に接種すると TMEV-IDD が誘導発症した。WT B6 マウスと IL-1R-欠損マウスの間には、初期の抗ウイルス免疫応答とウイルス持続感染レベルにはほとんど差がみられなかったが、後期には IL-1R-欠損マウスで高度のウイルス持続感染がみられた。初期のタイプ 1 型 IFN 応答および PDL-1 と Tim-3 の発現はウイルス持続感染を招く T 細胞の機能を減衰させる IL-1R-欠損マウスの中樞神経系において亢進していた。以上の結果から、高レベルの IL-1 の存在は病的 Th17 応答を増加させることにより TMEV-IDD の発症に病的役割を担っていることが示唆される。一方、IL-1 シグナルの欠損は抑制性サイトカインと制御性分子の産生の増加による不十分な T 細胞機能のために脊髄中におけるウイルス持続感染が促進された。従って、IL-1 シグナルのバランスが TMEV-IDD 発症の防御に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになった。すなわち IL-1 シグナルが過剰でも、過少でも TMEV-IDD の発症が促進される。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) はヒトの中樞神経系における自己免疫性脱髄疾患であり、詳細な発症機序は未だ不明である。タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス (Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV) 誘導による免疫性脱髄疾患 (TMEV-induced

demyelinating disease: TMEV-IDD) は慢性進行型 MS と類似した臨床症状及び組織学的所見を示すため、MS 発症機序の解明に有用な動物実験モデルとして用いられている。

IL-1 は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) と TMEV-IDD の発症に重要な役割を担っていることが知られている。一方、IL-1 はあるウイルス感染においては防御的役割を果たしていることも知られている。従って IL-1 シグナ

¹⁾ 信州大学医学部

²⁾ Northwestern 大学医学部

ルは TMEV-IDD において、防御的に働くのか、病因的に働くかは不明であり、今回我々は TMEV-IDD における IL-1 シグナルの作用について検討した。

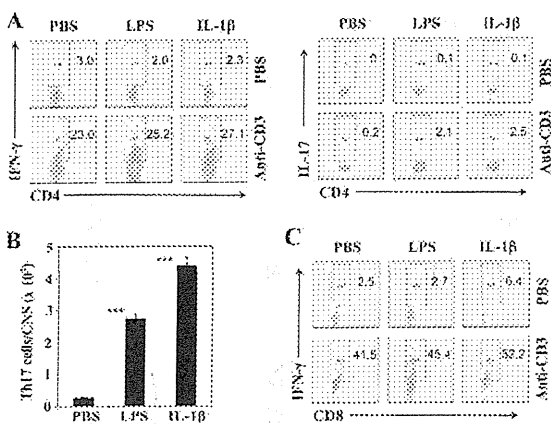
研究方法

C57BL/6 雌 マウス および B6.129S7-*Il1r1tm1mx/J* 雌マウス (IL-1R KO) 大脳半球内に TMEV (1×10^6 PFU) を接種した。TMEV-IDD の臨床症状の経過および病理組織学的変化を比較検討した。ウイルスの持続感染、サイトカインの産生および TMEV 接種マウスの中枢神経系における免疫応答を定量的 PCR、ELISA、および Flow cytometry を用いて解析した。

研究結果

IL1 β の投与により、TMEV-IDD 抵抗性の B6 マウスが TMEV-IDD の感受性を獲得し、高レベルの Th17 応答が誘導された。(図 1、2、3)。

図 1 : TMEV-IDD の感受性と Th17 応答



興味深いことに、TMEV を IL-1R 欠損の抵抗性 C57BL/6 (B6) に接種すると TMEV-IDD が誘導発症した。WT B6 マウスと IL-1R 欠損マウスの間には、初期の抗ウイルス免疫応答とウイルス持続感染レベルにはほとんど差がみられなかったが、後期には IL-1R 欠損マウスで高度のウイルス持続感染がみられた (図 4)。TMEV 感染初期に中枢神経系への浸潤細胞 (顆粒球、NK 細胞、マクロファージ、CD8+ 細胞) の増加がみられる。CD4+ 細胞の増加はみられなかった (図 5)。IL-1R KO mice における IFN- α と IFN- β gene expression は B6 mice に比べ、感染 5 日後と 8 日後では差はなかったが、感染 3 日後には有意に増加した。一方、ウイルス RNA と IFN- γ は感染 3 日後と 8 日後に一過性に増加していた (図 6)。初期の PDL-1 と Tim-3 の発現はウイルス持続感染を招く T 細胞の機能を減衰させる IL-1R 欠損マウスの中枢神経系において亢進していた (図 7)。

図 2 : (A) TMEV-IDD の臨床経過

(B) TMEV ウイルス量

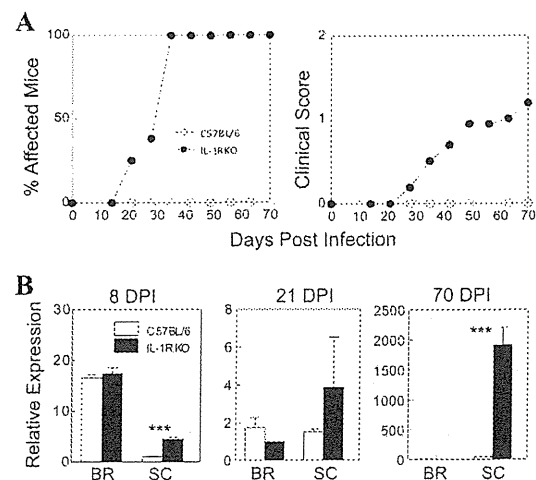


図 3 : 脊髄組織像

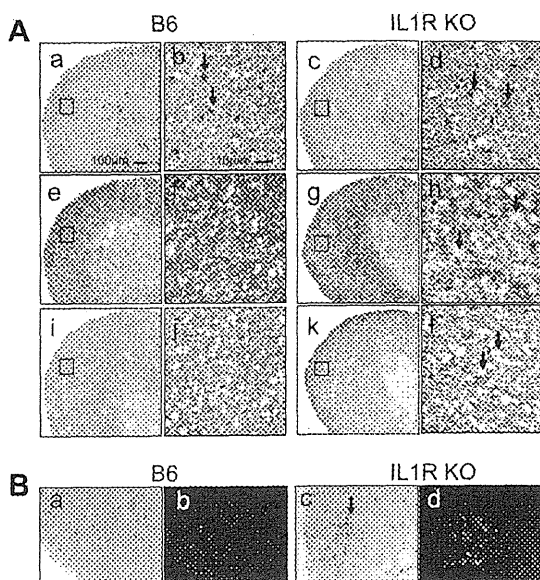
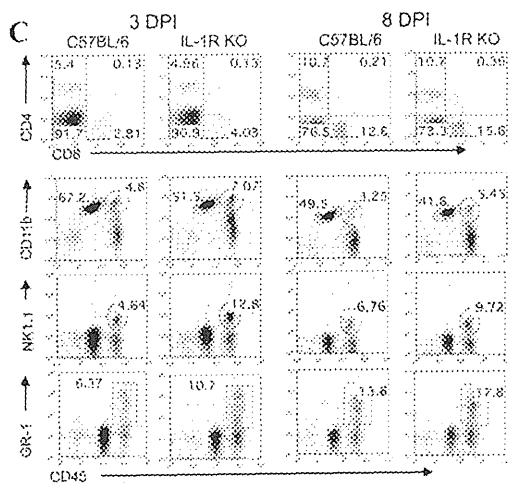


図 4 : 中枢神経系への浸潤細胞 (顆粒球、NK 細胞、マクロファージ、CD8+細胞)



考察

IL1β の投与により、TMEV-IDD 抵抗性の B6 マウスが TMEV-IDD の感受性を獲得し、高レベルの Th17 応答が誘導された。興味深いことに、TMEV を IL-1R-欠損の抵抗性 C57BL/6 (B6) に接種すると TMEV-IDD が誘導発症した。WT B6 マウスと IL-1R-欠損マウ

スの間には、初期の抗ウイルス免疫応答とウイルス持続感染レベルにはほとんど差がみられなかったが、後期には IL-1R-欠損マウスで高度のウイルス持続感染がみられた。初期のタイプ 1 型 IFN 応答および PDL-1 と Tim-3 の発現はウイルス持続感染を招く T 細胞の

図 5 : IL-1R KO mice における IFN-α と IFN-β gene expression

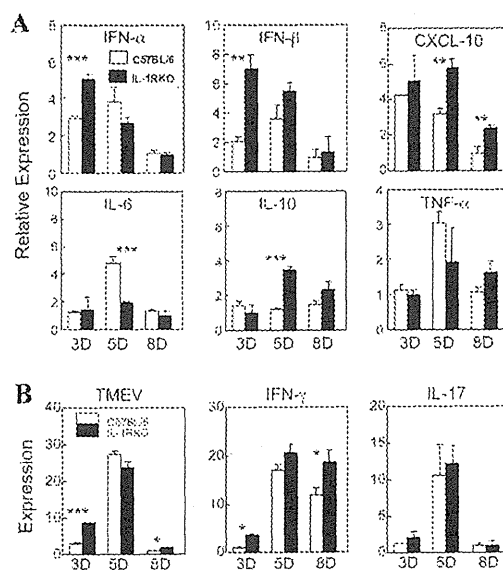


図 6 : 初期タイプ 1 型 IFN の応答

