

2013240.20A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠 進

平成 26 年 (2014) 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 臨床

- 視神経脊髄炎と EB ウィルス感染
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 9
- NMO での抗 MOG 抗体と Uhthoff 現象
田中正美 (宇多野病院・MS センター) 11
- 抗 MOG 抗体陽性の中枢神経炎症性脱髄疾患の臨床的特徴の解析
藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治療学) 13
- 小児期における治療抵抗性多発性硬化症の臨床的特徴
原 寿郎 (九州大学・小児科) 15

多発性硬化症/視神経脊髄炎 病態 (1)

- 中枢神経系自己免疫炎症における髄膜リンパ濾胞構造の解析～髄膜形態からみた視神経脊髄炎と多発性硬化症の免疫病態の相違点～
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 18
- 脱髄性疾患におけるグルコース・乳酸トランスポーター発現の神経病理学的検討
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 20
- 視神経脊髄炎アストロサイトパチー病変における多様性の検討
藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治療学) 22
- 視神経脊髄炎におけるヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体トシリズマブの免疫調節効果について
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部) 24

多発性硬化症/視神経脊髄炎 治療

- 多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部) 26
- 日本人多発性硬化症での Fingolimod(FIN)の効果と安全性：使用前 2 年から使用 6 年迄の観察
斎田孝彦 (関西多発性硬化症センター) 28
- 多発性硬化症の fingolimod 治療～CCR7 発現サブセットの解析～
西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科) 30

- 多発性硬化症末梢血 B 細胞に対する fingolimod の作用
新野正明 (北海道医療センター・臨床研究部) 32

多発性硬化症/視神経脊髄炎 病態 (2)

- 日本人 CIS 患者における OCB
田中正美 (宇多野病院・MS センター) 34
- 末梢血プラズマプラスト頻度の高い再発寛解型多発性硬化症の病態検討
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部) 36
- 全ゲノムコピー数多型解析に基づく脱髄性疾患の新規疾患関連遺伝子の探索
吉良潤一 (九州大学・神経内科) 38
- 多発性硬化症の新規画像バイオマーカー¹¹C-酢酸 PET
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 40

基礎研究

- アストロサイトの AQP4 蛋白発現を制御する因子の解析
神田 隆 (山口大学・神経内科) 42
- NMO-IgG による細胞内シグナル伝達系への影響
武藤多津郎 (藤田保健衛生大学・脳神経内科) 45
- 中枢神経系の自己免疫発現における GM-CSF の役割
錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所) 47
- CCL11 potentiates glutamate mediated neurotoxicity via microglial reactive oxygen species production.
錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所) 49

モデル動物 (1)

- Sema4A の IFN- β 治療効果阻害作用の EAE を用いた解析
中辻裕司 (大阪大学・神経内科) 51
- TBP-2 ノックアウトマウスでは実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が軽症化する
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 53
- 抗 GAD 抗体陽性小脳失調症: GAD65 ノックアウトマウスを用いた病因の生理学的検討
水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学) 55
- 抗 NMDAR 抗体陽性脳炎の動物モデル作製と認知行動解析
松井 真 (金沢医科大学・神経内科) 58

脳炎・脳症 (1)

- 卵巣奇形腫非合併抗 N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体脳炎の抗原提示部位: ウシ未受精卵・卵巣における NMDA 受容体完全型の同定
池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科) 60

●辺縁系脳炎型橋本脳症の臨床的特徴	
米田 誠 (福井県立大学・看護福祉学部)	66
●小脳失調症 49 例における自己抗体陽性率、免疫治療効果についての検討	
水澤英洋 (東京医科歯科大学・脳神経病態学)	68
脳炎・脳症 (2)	
●Encephalomyeloradiculoneuropathy (EMRN)患者に共通して検出された抗中性糖脂質抗体	
武藤多津郎 (藤田保健衛生大学・脳神経内科)	72
●抗 synapsin Ia 抗体の測定系の検討	
千葉厚郎 (杏林大学・神経内科)	74
●子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての神経症状の検討	
池田修一 (信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)	76
疫学・医療制度	
●抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の疫学・病態解析に関する研究	
渡邊 修 (鹿児島大学・神経内科)	78
●全国疫学調査による NMO 患者の疫学像	
玉腰暁子 (北海道大学・公衆衛生学)	80
●難病新制度における医療費自己負担予測について	
荻野美恵子 (北里大学・神経内科)	90
モデル動物 (2)	
●Experimental Autoimmune Encephalomyelitis(EAE)におけるプロテオグリカン	
楠 進 (近畿大学・神経内科)	92
●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 (II)	
大原義朗 (金沢医科大学・微生物学)	94
●フマル酸によるタイラーウイルス誘導性脱髄疾患の抑制	
高 昌星 (信州大学・保健学科)	96
● $\alpha 4$ インテグリン阻害薬 HCA3551 の経口投与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)	99
HTLV-I 関連脊髄症 (1)	
●HAM 集積家系の検討	
渡邊 修 (鹿児島大学・神経内科)	103
●HAM のポリ硫酸ペントサン治療における血清 sVCAM-1 値の上昇と下肢運動機能改善の関係	
中村龍文 (長崎大学・感染免疫学)	105

- HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の慢性炎症におけるアストロサイトの重要性に関する研究
山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター) 108

HTLV-I 関連脊髄症 (2)

- HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 111
- HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) における CD4+T 細胞表面の糖鎖修飾の特徴
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 113
- HTLV-1 標的遺伝子 CCL1 の HAM 発症における病因的意義
大原義朗 (金沢医科大学・微生物学) 115

重症筋無力症 臨床 (1)

- 多施設共同研究による純粋眼筋型筋無力症の臨床像
鈴木則宏 (慶應義塾大学・神経内科) 117
- 本邦の MuSK 抗体陽性重症筋無力症の実態: JAMG-R 多施設共同コホート研究
本村政勝 (長崎総合科学大学) 119
- 金沢大学附属病院通院中の重症筋無力症患者における抗アセチルコリン受容体抗体価の
5 年間にわたる時系列推移
吉川弘明 (金沢大学・保健管理センター) 121
- 重症筋無力症における患者参加型の生活クオリティ調査に向けた取り組み: スマート
フォン用アプリ「myMG 日本語版」の紹介
槍沢公明 (総合花巻病院・神経内科) 123

重症筋無力症 臨床 (2)

- 自己免疫性小児期発症重症筋無力症と先天性筋無力症候群について
野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック) 125
- 重症筋無力症と NMO spectrum disorder の合併について
清水優子 (東京女子医科大学・神経内科) 129
- 首下がりを呈した重症筋無力症: 板状筋単線維筋電図の有用性
園生雅弘 (帝京大学・神経内科) 132
- MuSK 抗体陽性重症筋無力症における神経反復刺激試験の特徴
園生雅弘 (帝京大学・神経内科) 134

重症筋無力症 治療

- 重症筋無力症における経口ステロイド療法の限界: 多施設共同横断的データ 472 例の解析
槍沢公明 (総合花巻病院・神経内科) 136
- 重症筋無力症での免疫抑制薬の長期投与例についての検討
藤井義敬 (名古屋市立大学・腫瘍免疫外科) 138

- 重症筋無力症(MG)に対する tacrolimus hydrate 長期投与の有効性について
新野正明 (北海道医療センター・臨床研究部) 140

重症筋無力症 病態

- 重症筋無力症合併胸腺腫患者における PD1 遺伝子多型に関する検討
藤井義敬 (名古屋市立大学・腫瘍免疫外科) 142
- 重症筋無力症の病態解明：過形成胸腺ではハッサル小体が増加している
梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) 144
- 重症筋無力症における T・B リンパ球サブセットの検討
野村 恭一 (埼玉医科大学総合医療センター・神経内科) 147
- 傍腫瘍性小脳変性症を合併した Lambert-Eaton 筋無力症候群では血液脳関門が破綻する
神田 隆 (山口大学・神経内科) 150

ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (1)

- インフルエンザウィルス感染後に発症した神経疾患の臨床的特徴と抗糖脂質抗体の解析
楠 進 (近畿大学・神経内科) 152
- ギラン・バレー症候群に対する IVIg 前後の血清 IgG 値の変動と治療効果
梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) 154
- ギラン・バレー症候群における IgM 型抗糖脂質抗体の意義
神田 隆 (山口大学・神経内科) 156

ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (2)

- 抗糖脂質抗体陰性 Guillain-Barré syndrome における抗 neurofascin 抗体の検索
海田賢一 (防衛医科大学・神経内科) 158
- 抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体陽性症例の検討
松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科) 160
- シェーグレン症候群の自律神経機能異常と抗 ganglionic AChR 抗体の関連性について
松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科) 162

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

- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの臨床病型：Typical CIDP、MADSAM の病態と
長期予後
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 164
- 神経超音波検査を用いた慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーと脱髄型シャルコー・マ
リー・トゥース病の鑑別診断
郡山達男 (広島市総合リハビリテーションセンター) 166
- TAG-1 欠損マウスに対する EAN 誘導後の軸索への影響の解析
祖父江元 (名古屋大学・神経内科) 170

筋炎

- 病理所見で分類した筋炎グループにおける血清液性因子に関する検討
清水 潤（東京大学・神経内科） 172
- 筋炎と悪性腫瘍との関連に関する疫学的検討
清水 潤（東京大学・神経内科） 175
- GVHD 関連筋炎の臨床病理学的特徴
祖父江元（名古屋大学・神経内科） 177

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(クロー・フカセ症候群)、HTLV-1関連脊髄症(HAM)の対象8疾患、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)について研究を行い、以下の成果を得た。

疫学調査は疫学研究班と共同で行われたMSの亜型である視神経脊髄炎(NMO)の全国調査にて患者数は約2500人と推計され、地域差では西日本の有病率が高い傾向が示された。診療ガイドラインはMG、GBS/FS、CIDP/MMNについては近年改訂されていないため、関連学会と協力して新ガイドラインを作成した。本研究班の組織をもとに基盤研と共同で立ち上げたMS遺伝子バンクでは疾患感受性遺伝子の解析にてMSとNMOに共通するTCR α 鎖コピー数多型の病態への関与が示された。

MSは、フィンゴリモド投与下でCCR7発現リンパ球が疾患活動性と相関し、相対的メモリーB細胞減少がみられること、OCB陽性CISはMSへ進展しやすいこと、プラズマプラスト高頻度例はIFN β 反応抵抗性であること、新規免疫修飾薬OCHの医師主導治験が始まったことなどが報告された。NMOは、多様な病態によるアストロサイト障害であること、急性期からグリア細胞を介した軸索への栄養供給障害が示唆されたこと、EBウイルス感染の関連が想定されること、抗MOG抗体陽性例は小児例で多く視神経障害との関連があること、小児例では再発率は高いが予後は悪くないこと、抗IL-6受容体抗体が免疫不均衡を是正すること、などが報告された。

MSモデル動物(EAE)を用いた研究では、TPB2やプロテオグリカンが病態に関与し、Sema4Aは増悪に作用すること、GM-CSFは中枢神経ミクログリアに作用し病態に寄与すること、TMEV-IDDではPIR-Bが発症に関与すること、フマル酸ジメチルが酸化ストレス抑制や抗炎症作用によって治療効果があること、などが示された。

自己免疫性脳炎は、抗GAD抗体による機能抑制によって小脳シナプス抑制作用を発現していること、NMDAR減少が記憶力低下を引き起こすこと、抗NMDAR脳炎女性例は卵胞自体のNMDARを抗原として提示し発症する可能性があること、抗NAE抗体陽性辺縁脳炎型橋本脳症は精神症状と健忘を主症状とし免疫治療が奏功すること、抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎の約8割で抗LGI-1抗体陽性であること、などが明らかになった。

HAMは、患者登録システム(HAMネット)の整備が進められた。病態解析では、CXCL10、CCL1、HBZ蛋白、N-アセチラクトサミンによる糖鎖修飾などが病態に関与していること、などが示された。

MGは、多施設共同研究にて眼筋型の38%は治療不十分であること、MuSK抗体陽性はMG全体の2.8%であること、免疫抑制薬長期投与が比較的安全に使用できていること、スマートフォン用アプリ「myMG日本語版」による生活クオリティ調査行われること、神経反復刺激試験を用いたMuSK indexがMuSK抗体陽性MG診断に有用であること、PD1遺伝子多型が胸腺腫非合併例発症と関与すること、過形成胸腺でハッサル小体が増加していること、BBB破綻の有無が傍腫瘍性小脳失調とLEMSの臨床病型を規定していること、などが報告された。

GBS/FSは、インフルエンザの先行感染は稀だが脱髄型を呈することが多いこと、IVIg治療前後の血清IgG値は重症度と相関が見られること、IgM型抗糖脂質抗体は診断マーカーの有用度が低いこと、Neurofascin155は抗糖脂質抗体陰性GBSの標的抗原である可能性があること、子宮頸ガンワクチン接種後に自律神経障害が存在する可能性があること、抗ganglionic AChR抗体陽性症例の臨床的多様性が示され同抗体陽性のシェーグレン症候群が存在すること、などの成果を得た。

CIDP/MMNは、typical CIDPとMADSAMの臨床的特徴・脱髄病変の分布・予後には相違があること、神経超音波検査が脱髄型CMTとCIDPの鑑別の一助になりうること、TAG-1欠損マウスはEANによる脱髄後の再髄鞘化転帰が阻害されること、などの知見が得られた。

筋炎は、DM・NMは全身性液性免疫が、PM・IBMは局所的な細胞性免疫機序が存在すること、悪性腫瘍関連筋炎は全体の19%を占めたこと、GVHD関連筋炎は筋膜炎合併頻度が高いこと、などの成果を得た。

研究分担者

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)、萩野美恵子 (北里大学医学部神経内科学)、梶 龍兒 (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)、郡山達男 (広島市立広島市総合リハビリテーションセンター リハビリテーション病院)、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多発性硬化症治療学寄附講座)、松井真 (金沢医科大学神経内科学)、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 (長崎総合科学大学医療電子コース)、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)、海田賢一

(防衛医科大学校内科学講座3神経内科)、栗山長門 (京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学)、斎田孝彦 (関西多発性硬化症センター)、田平 武 (順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学)、玉腰暁子 (北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野)、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老年・神経・総合診療内科学)、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脳神経内科学)、山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門)、米田 誠 (福井県立大学看護福祉学部)

A. 研究目的

免疫性神経疾患は、根治的な治療がなく重い後遺症を残す例があり、きわめて高額の治療を必要とする例もあることから、その病態および治療の研究は、社会的にも医療経済的にも重要である。本研究班では比較的患者数の限られている、多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群 (FS)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD)、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) の8指定対象疾患、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) について全国的な調査研究班を組織して、1) 全国臨床疫学調査に基づき日本人における疫学的特徴、現状の治療成績などの実態を明らかにすること、2) 全国調査結果と実験室での分子神経免疫学的研究成果を結びつけて発症機序を解明すること、3) 発症機序と病態に立脚した新しい治療法を開発すること、および、4) 疾患感受性遺伝子や環境要因の解析を通じて発症予防法を見出すことを目的とする。

全国臨床疫学調査は24年度から疫学研究班と共同で開始されたにMSの亜型であるNMOの調査を継続し、詳しい解析を行った。またMSガイドラインは平成23年度に改訂版が発表されたが、MG、GBS/FS、CIPD/MMNについては平成16年度以来改訂が行われていないため、関連学会と協力して新ガイドライン作成を行った。NMOの病態は抗

AQP4抗体によるアストロサイトの障害であることがわかったが、さらに詳細な病態解明と治療法の検討を行う。またサイトカインやケモカインを含むMSの分子病態の解明も進歩しており、それらに基づく新規治療法も検討する。本研究班の組織をもとにMSの遺伝子バンクを基盤研と共同で立ち上げ疾患感受性遺伝子の解析を行う。MGでは抗アセリコリン受容体抗体以外の因子のはたらきを明らかにする。GBS/FSで新たな発症因子として注目される抗ガングリオンド複合体抗体の意義を解明し、治療方針への反映をめざす。GBSの国際共同研究に参加する。また既に開始されたクロウ・フカセ症候群に対するサリドマイドの治療をすすめる。血液神経関門および血液脳関門のモデルを用いた研究を行って病態解明および新薬開発につなげる。

B. 研究方法、および研究結果

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、個人情報流出し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。各疾患については下記の通りである。

MS:

MS/NMOは、EBウイルス感染が病態に関連していると想定されること(桑原)、抗MOG抗体陽性例は小児例で多く、視神経障害との関連があること(藤原、田中)、小児例では再発率は高いが予後は必ずしも悪くないこと(原)、髄膜におけるリンパ類似濾胞構造の解析によりMSとNMOの差異があること(西澤)、急性期からグリア細胞を介した軸索への栄養供給障害が示唆されたこと(吉良)、NMOアストロサイト障害には多様な病態が想定されること(藤原)、抗IL-6受容体抗体によってNMOの免疫不均衡が是正されたこと(山村)、MS

に対する新規免疫修飾薬 OCH の医師主導治験が始まったこと(山村)、フィンゴリド開始5年目までの障害度は40%低下すること(斎田)、フィンゴリド投与下でCCR7発現リンパ球は疾患活動性と相関する可能性があること(西澤)、フィンゴリドによって相対的memory B細胞減少とtransitional B細胞増加がみられたこと(新野)、OCB陽性CISはMSへ進展するリスクが高い可能性があること(田中)、プラズマブラスト高頻度例はIFN β 反応抵抗性であること(山村)、MS・NMOに共通するTCR α 鎖コピー数多型が病態に関与している可能性があること(吉良)、11C酢酸PETはMS病態解析に有用であること(中辻)、アストロサイト近接BBB由来内皮細胞やペリサイトからの液性因子がAQP4発現に関与すること(神田)、NMO-IgGによりAQP4 M1/M23発現細胞にて40kDa蛋白のチロシンリン酸化が亢進すること(武藤)、CCL11が治療標的となる可能性が示唆されたこと(錫村)、抗synapsin Ia抗体はPPMSで反応が高い傾向があること(千葉)、などの成果が得られた。

MSの疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いた研究は、GM-CSFは中枢神経ミクログリアに作用しEAE induction/effector phaseともに病態に寄与していること(錫村)、EAEにおいてもSema4Aは病態増悪に作用すること(中辻)、TPB2やプロテオグリカンはEAEの病態に関与すること(松井、楠)、TMEV-IDDはPIR-Bが発症に関与していること(大原)、フマル酸ジメチルが酸化ストレス抑制や抗炎症作用によって治療効果があること(高)、 $\alpha 4$ インテグリンに対する新規分子化合物HCA3551が治療効果を有すること(高)、などが示された。

自己免疫性脳炎は、抗GAD抗体による機能抑制によって小脳シナプス抑制作用を発現していること(水澤)、動物モデルを用いてNMDAR減少が記憶力低下を引き起こすことが示されたこと(松井)、抗NMDAR脳炎女性例は卵胞自体のNMDARを抗原として提示し発症する可能性があること(池田)、抗NAE抗体陽性辺縁脳炎型橋本脳症は精神症状と健忘を主症状とし免疫治療が奏功すること(米田)、自己免疫性小脳失調症の診断はHLAタイピングも検討する必要があること(水

澤)、抗中性糖脂質抗体は脳脊髄根末梢神経炎の病態マーカーである可能性があること(武藤)、抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎の約8割で抗LGI-1抗体陽性であること(渡邊)、などが明らかになった。

全国疫学調査にてNMO患者は約2500人と推計され、その二次調査が行われた(玉腰)、難病新制度では医療費自己負担額は必ずしも増額にはならないこと(荻野)などが解析された。

HAM:

HAMは、ポリ硫酸ペントサンが新規治療薬となる可能性があること(中村)、慢性炎症病巣形成にアストロサイトからのCXCL10が重要な役割を果たしていること(山野)、HBZ蛋白が生体内で発現し抗原提示されていること(出雲)、HTLV-1感染CD4陽性T細胞表面にはN-アセチルラクタサミンによる糖鎖修飾が多いこと(出雲)、CCL1高発現例がありミノサイクリンで抑制されること(大原)、などの結果が得られた。

MG:

MGは、多施設共同研究にて眼筋型の38%は治療不十分であったこと(鈴木)、MuSK抗体陽性はMG全体の2.8%であったこと(本村)、中等度以上の投与量で長期間PSLを継続している例ではPSL投与量を増やしても症状改善が得られないこと(槍沢)、免疫抑制薬長期投与が比較的安全に使用できていること(藤井)、タクロリムスは長期においても有効であること(新野)、既患者の抗AChR抗体上昇時期に新規患者が多くなる傾向があること(吉川)、スマートフォン用アプリ「myMG 日本語版」を用いた生活クオリティ調査が準備されていること(槍沢)、遺伝子検査にて確定診断された先天性筋無力症候群4症例が報告されたこと(野村)、NMOsdとの合併が多いこと(清水優)、首下がり症例に板状筋単線維筋電図が有用であること(園生)、神経反復刺激試験を用いたMuSK indexがMuSK抗体陽性MG診断に有用であること(園生)、PD1遺伝子多型が胸腺腫非合併例発症と関与する可能性があること(藤井)、過形成胸腺でハッサル小体が増加していること(梶)、late-onset群のmemory B細胞は低値であること(野村)、BBB破

綻の有無が傍腫瘍性小脳失調とLEMSの臨床病型を規定している可能性があること(神田)、などの成果が得られた。

GBS/FS:

GBS/FSは、インフルエンザを先行感染とするGBSは稀だが脱髄型を呈することが多いこと(楠)、IVIg治療前後の血清IgG値は重症度や予後と相関が見られたこと(梶)、IgM型抗糖脂質抗体はGBSの診断マーカーとしての有用度は低いこと(神田)、Neurofascin155は抗糖脂質抗体陰性GBSの標的抗原である可能性があること(海田)、子宮頸ガンワクチン接種後に自律神経障害が存在する可能性が疑われたこと(池田)、抗ganglionic AChR抗体陽性症例の臨床的多様性が示されたこと(松尾)、抗ganglionic AChR抗体陽性のシェーグレン症候群が一定の割合で存在すること(松尾)、などの成果を得た。

CIDP/MMN:

CIDP/MMNは、typical CIDPとMADSAMの臨床的特徴・脱髄病変の分布・予後には相違があること(桑原)、神経超音波検査が脱髄型CMTとCIDPの鑑別の一助になりうること(郡山)、TAG-1欠損マウスはEANによる脱髄後の再髄鞘化転帰が阻害された軸索障害が顕在化したこと(祖父江)、などの知見が得られた。

クロウ・フカセ症候群:

平成22年度に開始されたサリドマイドの医師主導型治験を継続している(桑原)。また自己末梢血幹細胞移植についての全国調査に着手した(桑原ら)。

筋炎:

筋炎は、DM・NMは全身性液性免疫が、PM・IBMは局所的な細胞性免疫機序が存在することが示唆されたこと(清水潤)、悪性腫瘍関連筋炎は全体の19%を占めたこと(清水潤)、GVHD関連筋炎は筋膜炎を合併している可能性が高いこと(祖父江)、などの成果を得た。

C. 考察

MS/NMO は、病態解析の手段として、髄膜におけるリンパ類似濾胞構造、軸索への栄養供給、アストロサイト、ミクログリア、BBB 由来内皮細胞、プラズマブラスト、AQP4 M1/M23 発現細胞などを解析し、様々な知見がもたらされた。これらの結果から MS/NMO には多様な病態が混ざっていることが想定され、抗 MOG 抗体、Sema4A、TCR α 鎖コピー数多型、11C 酢酸 PET などの病態識別マーカーや検査が今後も続々と登場し、疾患がより細分化されてゆくものと思われる。そして、病態によって治療法も選択され、抗 IL-6 受容体抗体、免疫修飾薬 OCH、フィンゴリモドなどの薬剤が適切に投与されることが期待される。動物モデル EAE によって、TPB2、プロテオグリカン、PIR-B、HCA35 51 などの新規治療標的候補も続々報告され期待されるが、臨床応用されるまでには、さらなる解析が必要である。

自己免疫性脳炎は、抗 GAD 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 LGI-1 抗体、抗 NAE 抗体などの自己抗体関連脳炎脳症の病態や臨床像の解析はかなり進んだが、さらに詳細に進めてゆく必要がある。

HAM は、CXCL10、N-アセチルラクタサミンによる糖鎖修飾、CCL1 など病態に関連する因子が規定されてきた。今後はこれらを標的にした治療法の開発も必要である。

MG は、多施設共同研究にて臨床像の解析、PSL や免疫抑制薬の長期使用例の解析など、貴重なデータが示された。今後もさらなる症例の蓄積が求められる。他疾患との鑑別には、新たな遺伝子検査や電気生理検査の可能性が示されたが、症例数が少ないため蓄積が必要である。

GBS/FS は、インフルエンザ先行感染例、治療前後の血清 IgG 値による重症度予測、新たな標的抗原などの治験が得られたが、これらの症例蓄積とともに、さらに新たな因子の発見も求められる。抗 ganglionic AChR 抗体陽性症例の臨床像はかなり明らかになったが、解析の継続が必要である。

CIDP/MMN は、病態解析や診断方法の確立が遅れており、神経超音波検査のような新たな検査方法や TAG-1 欠損マウスのような動物モデルでの研究成果が期待される。

クロー・フカセ症候群は、サリドマイドの医師主導型治験を継続しており、その結果が期待される。

筋炎は、様々な原因や病態の疾患が混同しており、その病態解析や診断方法の確立が求められる。

D. 結論

MS/NMO の病態には感染、液性免疫、細胞性免疫などが複雑に関与しており、それぞれの作用部位を標的とした治療薬が開発されており、実際に臨床応用がはじまった薬剤もある。また、病態や治療反応性を分類するためのマーカーが蛋白レベル、遺伝子レベルでも解析が進み、ある一定の成果が得られた。NMO 全国疫学調査が終了した。

自己免疫性脳炎は、抗 GAD 抗体、抗 NMDAR 抗体、抗 NAE 抗体などによって引き起こされる脳炎脳症の臨床像や病態が徐々に明らかになった。

HAM は、慢性炎症病巣形成の病態解析や治療薬についての新たな知見があった。

MG は、多施設共同研究にて治療薬の長期投与に関する情報が得られ、抗 MuSK 抗体陽性例の診断方法や病態解析について成果が得られた。

GBS/FS は、先行感染や抗糖脂質抗体に関する新たな知見が得られ、抗 ganglionic AChR 抗体陽性症例の臨床像が明らかになった。

CIDP/MMN は、臨床的特徴や神経超音波検査を用いた検査方法などが報告された。

クロー・フカセ症候群は、サリドマイドの医師主導型治験を継続している。

筋炎は、免疫学的病態や悪性腫瘍との関連などが報告された。

E. 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。

F. 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。

G. 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得（予定を含む）

①（特許出願中、特願 2011-226209、PCT/
JP2012/076400）；中村龍文：HTLV-I 関連脊髄
症の予防または治療剤

②（特許出願中、特願 2011-269262、PCT/
JP2012/067984）；中村龍文：排尿障害の予防・
治療剤

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

視神経脊髄炎と EB ウイルス感染

分担研究者 桑原聡

共同研究者 森雅裕、増田冴子、鷗沢顕之、武藤真弓、内田智彦、栢田大生

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) に関しては、長年感染症との関連が論じられてきており、特に Epstein-Barr ウイルス (EBV) に関しては関連を示唆する多くの報告が成されている。一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) については一部報告があるものの、感染症との関連はあまり明らかにされていない。今回、感染症のうち、EBV に注目し NMO・MS と EBV 感染の関与について明らかにすることを目的とした。まず、当施設の NMO 患者 50 名、MS 患者 51 名、正常対照 (HC) 52 名の血清を対象に EBV ウイルスに対する各種抗体を測定したところ NMO 群では MS や HC 群に比し有意に抗 EA-IgG 陽性率が高く、抗 EA-IgG 抗体価が高かった。一方 MS 群では NMO や HC 群に比し有意に抗 VCA-IgG 抗体陽性率が高く、抗 EBNA-1 IgG 抗体価が高かった。また NMO 群における血清抗 EA-IgG 抗体価は髄液抗 EA-IgG 抗体価と相関し、血清抗 AQP4 抗体価とも相関した。急性期と寛解期に比較ではやや急性期に高い傾向を認めたが有意差はなかった。さらに NMO 群の 17%、MS 群の 13% において寛解期全血で EBV DNA を認めた。これに加え 1 例の血清抗 EA-IgG 陽性 NMO 患者の剖検組織において、脊髄及び大脳において病変周囲にびまん性に EBV RNA が検出された。同時に行われた EBV に対する抗体による免疫染色でも血管周囲に陽性細胞を認めた。上記の結果を踏まえ NMO では EBV の持続感染が存在し、その EBV の持続感染が Th2 シフトやサイトカイン産生を引き起こし NMO 病態を悪化させる「ブースター」として働く、というメカニズムを想定した。

背景・研究目的

長年感染症との関連が論じられてきており、血清・髄液を用いた各種手法により検討がされてきた。様々な感染因子との関連が検討され報告されているが、中でもヘルペスウイルス属、特に Epstein-Barr ウイルス (EBV) に関しては関連を示唆する多くの報告が成されている。

一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) においても各種感染症との関連が主に症例報告レベルで報告され考えられているが、多数症例での検討はあまり成されていない。

さらに、NMO で比較的合併の多い Sjögren 症候群では長年、EBV 感染症との関連が論じられてきた。

こうした背景の下、今回、我々は各種感染症のうち EBV に注目して、NMO および MS 患者、正常対照血清中の抗 EBV 抗体価を測定するなどし、NMO・MS と EBV 感染の関与について明らかにすることを目的とした。

研究方法

1) 当施設にて診療を行った 50 名の NMO (38 名の Wingerchuk らの改定 NMO 診断基準を満たす者、および 12 名の Mandler の partial NMO の診断基準を満たす者) と 51 名の MS の急性期血清、52 名の正常対照 (HC) の血清を対象に EBV の各種抗体 (EBV viral capsid antigen[VCA]-IgM、VCA-IgG、early antigen[EA]-IgM、EA-IgG、EBV nuclear antigen[EBNA]-1 IgG) 検査を施行した。急性期血清中で抗 EA-IgG 高値を認められた者のうち 14 名の NMO、6 名の MS に関しては寛解期血清の抗 EA-IgG に関する測定を追加した。また 37 名の NMO と 33 名の MS 患者については急性期髄液中の抗 EA-IgG を測定した。

2) 急性期血清中で抗 EA-IgG 高値を認められた NMO 12 名、MS 8 名から寛解期に全血を採取し real-time PCR 法にて EBV DNA の検出を行った。

3) 一例の抗 EA-IgG 陽性 NMO 患者の剖検組織を用い、*in situ* hybridization により EBV の

千葉大学医学研究院神経内科学 (神経内科)

RNA の検出を試みると同時に、EBNA2、EBV latent membrane protein 1 (LMP-1) に対する抗体を用いた免疫組織化学検査も行った。

倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究学院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されないように配慮し、またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

研究結果

1. 血清髄液中抗体検査

NMO 群では MS 群や HC 群に比し、有意に血清中抗 EA-IgG 陽性者が多かった (NMO 群 52.0%、MS 群 25.5%、HC 群 25.0%)。また、群間の比較においても NMO 群で MS 群や HC 群に比し血清中抗 EA-IgG は高値であった (NMO vs MS : $P=0.005$ 、NMO vs HC : $P=0.005$)。髄液中においても抗 EA-IgG は MS 群に比し高値であり ($P=0.03$)、またその値は血清中抗 EA-IgG と有意な相関を示した ($r=0.563$; $P<0.001$)。さらに、抗 EA-IgG 抗体陽性 NMO 患者急性期血清中抗 EA-IgG と抗 aquaporin-4 抗体価の間にも相関を認めた ($r=0.397$; $P=0.047$)。

ステロイド持続内服を含む免疫治療の有無により血清中抗 EA-IgG 価に差異を認めず、罹病期間や年齢との相関は認めなかった。急性期陽性 NMO 患者血清中抗 EA-IgG は寛解期においても高値を示した。

その他の血清中の群間比較においては抗 EA-IgM は NMO・MS 群で HC 群に比して有意に高く、抗 EBNA1-IgG は MS 群で NMO・HC 群に比して有意に高く、抗 VCA-IgG は MS 群で NMO 群に比して有意に高かった。

2. 全血中からの PCR 法による EBV DNA 検出
測定された 20 名 (12 名 NMO、8 名 MS) の血清中抗 EA-IgG 陽性 NMO 患者の寛解期全血中 NMO12 名中 2 例 (16.7%)、MS8 名中 1 例 (12.5%) から EBV DNA が検出された。

3. 剖検組織からの in situ hybridization 法による EBV RNA 検出

1 例の血清抗 EA-IgG 陽性 NMO 患者の剖検組織において、脊髄及び大脳において病変周囲にびまん性に EBV RNA が検出された。同時に行わ

れた EBNA2、LMP-1 抗体による免疫染色でも血管周囲に陽性細胞を認めた。

考察

EBV は MS に関与する主要な因子と考えられている。抗体検査では抗 EBNA-1 抗体の上昇が多数例を扱った複数の研究で認められており、今回の結果は欧米の既報告に合致する結果であった。NMO と EBV に関する報告は少ないが、本邦から抗 EBNA-IgG の上昇を認めないとする報告が成されている。今回の結果はこの結果とも合致する結果であった。

EBV と AQP4 タンパクの相同性に関してデータベースにて検索したところ、5 つの peptide が相同な個所が存在したが、結果を総合的に判断した結果、この分子相同仮説ではなく、NMO では B 細胞などに EBV が潜伏感染し持続活性化状態にあり、それによってサイトカインの産生が亢進し、その結果、Th2 シフトや、IL-6 産生亢進に続く形質芽細胞からの抗 AQP4 抗体産生をきたし、NMO 病態を増悪させる、という「ブースター」仮説を想定した。

結論

NMO に EBV 感染が何らかの形で関係していると想定され、その感染パターンは MS とは異なり持続活性化状態にあると考えられた。

文献

- 1.
2. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:29-34.
3. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1142-8.

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

NMO での抗 MOG 抗体と Uhthoff 現象

研究分担者 田中正美¹⁾

共同研究者 朴 貴瑛¹⁾、鈴木理恵²⁾、白石一浩²⁾、田中恵子³⁾

研究要旨

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 髄鞘表面に発現している糖蛋白で以前からマウスの脳炎惹起性抗原として知られていたが、ヒトでの評価は一定していなかった。抗 MOG 抗体を cell-based assay で可能となって、ようやく科学的な議論が可能となった。我々は日本人患者を対象として抗 MOG 抗体の意義について検討している。また、脱髄病変によると考えられている Uhthoff 現象について、以前は脱髄病変に乏しいといわれていた、視神経脊髄炎(NMO)患者についてアンケート調査を行い、多発性患者と比較した。

研究目的

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)はアストロサイト足突起に分布するアクアポリン(AQP)4 に対する抗体が産生され、補体依存性に組織障害を呈する、中枢神経を場とする自己免疫疾患である。

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)はミエリン表面に発現している糖タンパクで、B6 マウスで Th17-mediated の実験的アレルギー性脳脊髄炎を起こす抗原である。最近、cell-based assay が確立したことで正確に抗体検査が可能

となり、小児の特に急性播種性脳脊髄炎(ADEM)患者血中に抗 MOG 抗体が見い出された。一方、NMO 患者の一部では抗 AQP4 抗体が血中で見いだされないことがある。この中には低力価などの理由で抗 AQP4 抗体が検出できない可能性はあるが、seronegative NMO 患者での新しい抗体の可能性として抗 MOG 抗体が陽性率は低いものの脚光を浴び始めている。

MS 患者では脱髄病変の生理的現象として体を温めることで伝導障害が起こり、一過性に症状が増悪する現象(Uhthoff 現象)が知られている。壊死性病変が中心とされる NMO の一部の患者でも、脱髄病変が認められており、Uhthoff 現象が出現する可能性があると思われるが報告はない。

¹⁾ NHO 宇多野病院 MS センター

²⁾ NHO 宇多野病院小児科

³⁾ 金沢医科大学神経内科

研究方法

宇多野病院通院中の MS および NMO 連続 63 例を対象に血中の抗 MOG 抗体について検討した。全長のヒト MOG cDNA を Dr. Reindl M (Innsbruck Medical University, Austria) から給与を受けた。HEK293 細胞に発現させ免疫抗体法で検索した。10 倍希釈で陰性と判断した。

2012 年 5 月から 7 月まで宇多野病院を受診した、連続 135 例を対象に Uhthoff 現象の有無および症状についてアンケート調査を行った。91 例(67.4%) から回答を得た。内訳は 54 例 MS、17 例 NMO、10 例 NMO spectrum disorder、10 例の抗 AQP4 抗体陽性患者であった。後者のグループの 37 例は NMO 関連疾患(NMOrd)としてひとまとめにした。

結果

1). 4 例の成人抗 MOG 抗体陽性例を見いだした。抗体価は 50 から 3200 倍であった。全例男性(発症年齢は 19 から 49 歳)であった。2 例は視神経炎で、他は脊髄炎であるが、うち 1 例では subclinical な視神経障害が認められた。

他に、痙攣を伴う再発性視神経炎の男児例を見い出した。

2). Uhthoff 現象は MS と NMOrd 患者のそれぞれ 26 例(48.1%)、20 例(54.1%)で見い出され、有意差はなかった ($p=0.671$)。体温が上昇する原因として

は、入浴、シャワー、夏季での屋外活動、運動が多く、MS と NMOrd に差異はなかった。増悪した症状の多くは 30 分以内に消失し、MS と NMOrd に差はなかった。視神経炎の既往のない患者でも体温上昇による視力障害が出現するが、MS 群と NMOrd 群とで出現率に差異はなかった。

結語

- 1). 従来の報告とも合わせ考慮すると、抗 MOG 抗体は視神経障害との関連が示唆された。文献上、seronegative NMO での抗 MOG 抗体の出現率は低いとされているが、日本人 seronegative NMO 患者では出現は稀で、抗体の出現には民族差があるかもしれない。
- 2). 中枢神経の脱髄病変によると考えられている Uhthoff 現象は、MS だけでなく NMOrd でも認められ、両者に出現率や出現する症状に差異は認められなかった。

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

抗 MOG 抗体陽性の中樞神経炎症性脱髄疾患の臨床的特徴の解析

研究分担者 藤原一男¹⁾
共同研究者 中島一郎²⁾、佐藤ダグラス²⁾、福與なおみ³⁾、高橋利幸⁴⁾、
三須建郎¹⁾、西山修平²⁾、黒田宙²⁾、青木正志²⁾

研究要旨

オリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)に対する自己抗体が小児脱髄疾患を中心とした様々な病態に関与していることが近年示唆されている。我々は、小児例を含む日本人の中樞神経炎症性脱髄疾患における抗 MOG 抗体の陽性頻度と、陽性症例の臨床的特徴を解析する目的で当科および当院小児科受診歴のある症例群で抗 MOG 抗体を測定した。測定法は、ヒト全長 MOGcDNA を移入し、膜上に MOG を強制発現させた培養細胞(HEK293)を用い、128 倍希釈した患者血清と反応させ、間接蛍光抗体法で同定した。多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を含む 150 例で測定し、成人症例 13 例、小児症例 16 例の計 29 例で抗 MOG 抗体を同定した。陽性例は ADEM や両側視神経炎などの診断が多く、概して治療反応性が良く、予後良好な疾患群と考えられた。

研究目的

視神経脊髄炎(NMO)は、抗アクアポリン4(AQP4)抗体が関与した自己免疫性の中樞神経炎症性疾患である。臨床症状から NMO と診断される症例の抗 AQP4 抗体陽性頻度は測定法により大きく異なるが、概ね 60~90%であり、抗 AQP4 抗体陰性 NMO が存在することはよく知られている。抗 AQP4 抗体陰性 NMO は、男女差に乏しく、単相性の経過が多く、視神経と脊髄炎の同時発症例が多いなどの特徴が指摘されてきたが、近年これらの特徴を持つ抗 AQP4 抗体陰性 NMO で、血清ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体陽性の症例が相次いで報告されている。

従来抗 MOG 抗体は小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)で比較的特異的に認められる自己抗体として知られているが、進行型多発性硬化症(MS)における関与も報告され、MS の予後規定因子としても注目されたこともある。一方で、抗 MOG 抗体は測定法により感度・特異度が大きく異なり、抗原エпитープによりその病態における意義も異なることが指摘されてい

た。近年 MOG 全長 cDNA を移入した培養細胞を用いた cell based assay(CBA)法の普及により、ADEM や NMO に比較的特異的に出現する自己抗体として認識され始めている。

我々は、これまでに自験 5 例を含む 16 例の NMO 関連疾患(NMOSD)で抗 MOG 抗体を同定しており、これらが全例抗 AQP4 抗体陰性であることを報告している(文献1)。今回は、日本人の MS、小児 MS、ADEM、NMOSD などの急性炎症性脱髄疾患で網羅的に抗 MOG 抗体の測定を行い、抗 MOG 抗体陽性疾患が共通の疾患スペクトラムである可能性を検討した。

研究方法

セカンドオピニオン外来を含む東北大学病院神経内科および東北大学病院小児科に入院もしくは通院歴がある MS、ADEM、視神経炎、抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD のうち、急性期の保存血清が存在するか、外来受診にて採血が可能で、文書にて研究目的の使用に同意した抗アクアポリン4抗体陰性の 150 例(成人 121 例、小児 29 例)の血清を用い、抗 MOG 抗体を測定した。抗 MOG 抗体は、ヒト MOG 全長 cDNA を移入し、膜上に MOG を強制発現させた HEK293 細胞を用いて間接蛍光抗体法(CBA 法)で測定した。血清は 128 倍に希釈し、

-
- 1) 東北大学多発性硬化症治療学
 - 2) 東北大学神経内科
 - 3) 東北大学小児科
 - 4) 国立病院機構米沢病院神経内科