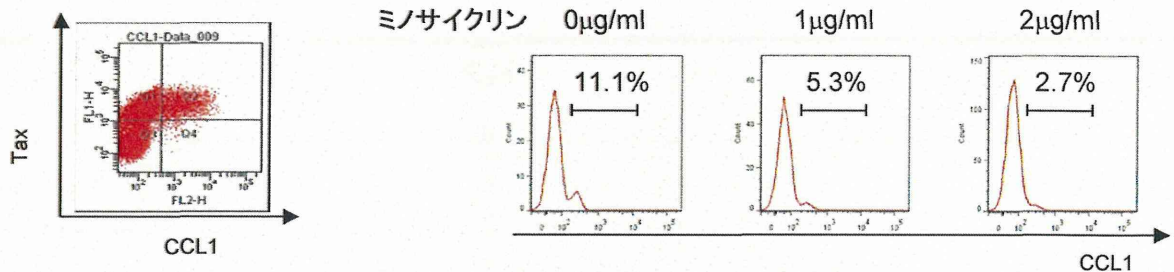


## HTLV-1感染による脱髄発症機序解明と治療法の開発

[1] CCL1はTaxによって発現誘導される標的遺伝子である。



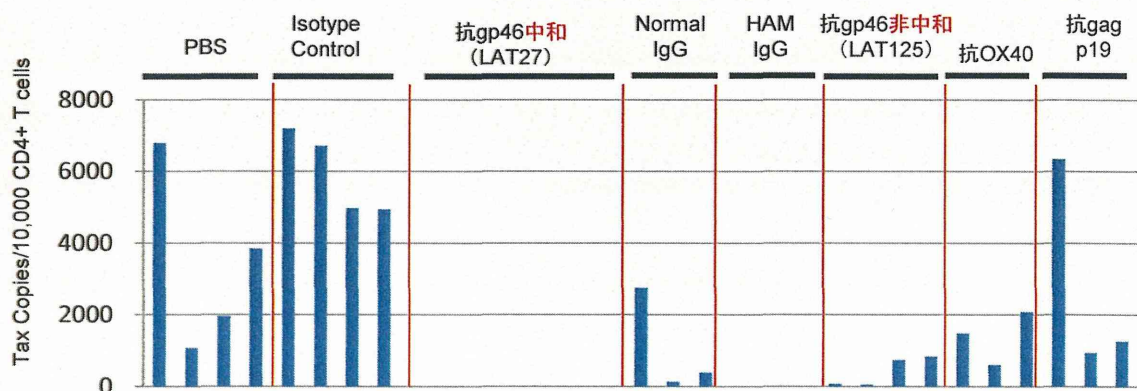
[2] HAM患者末梢血単核球(PBMC)中のHBZ mRNA発現量と病勢との相関

	Proviral load		HBZ mRNA		tax mRNA	
	r	p	r	p	r	p
OMDS	0.169	0.285	0.328	<b>0.023</b>	0.241	0.401
Neopterin	0.512	<b>0.001</b>	0.437	<b>0.0052</b>	0.228	0.544
Serum Ab	0.117	0.431	0.185	0.194	0.234	0.332
CSF Ab	0.071	0.639	0.042	0.801	-0.0029	0.322

OMDS: Osame Motor Disability Scale (運動障害度)

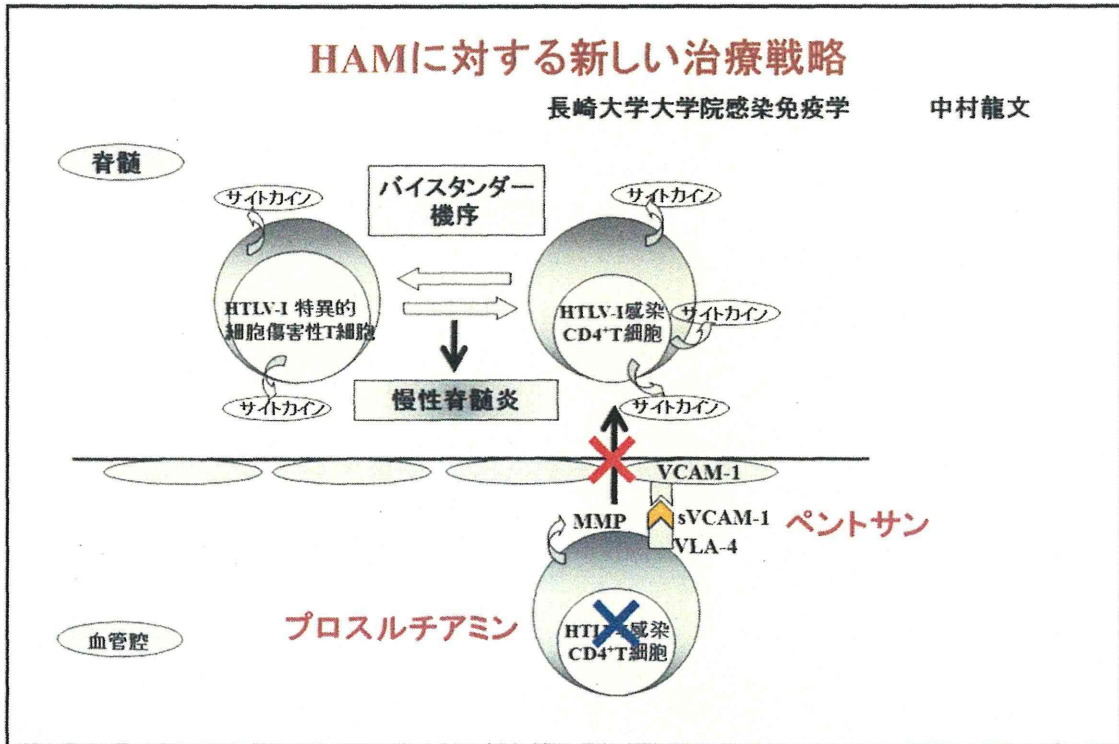
Spearman's rank correlation coefficients

[3] ヒトリンパ球移植免疫不全マウス(hu-PBL-SCID)を用いた新規HTLV-1感染動物モデルの作製と抗HTLV-1 Env gp46中和抗体による感染抑制効果の検討



### 解説

1. CCL1がTaxによって発現誘導される標的遺伝子であり、その発現が抗炎症作用と神経保護作用を合わせ持つ抗生物質であるミノサイクリンによって抑制されることを見いだした。
2. HAM患者末梢血単核球(PBMC)中のHBZ mRNA発現量が病勢と相関することを明らかにした。
3. HTLV-1感染ヒト化マウスモデルを簡便に作製し、抗HTLV-1 Env gp46中和モノクローナル抗体およびHTLV-1感染者から精製したIgGが、in vivoでヒトPBMCへのHTLV-1感染を完全に阻害することを明らかにした。



- ・ HTLV-I関連脊髄症(HAM)に対する新しい治療戦略の提唱
- ・ HAMの病理像は慢性脊髄炎であるが、それは末梢血HTLV-I感染細胞の脊髄内への浸潤によって開始される。
- ・ 末梢血HTLV-I感染細胞を減少させる効果を持つプロスルチアミン治療(青×)、血清sVCAM-1上昇によって末梢血HTLV-I感染細胞の脊髄内浸潤を抑制させる効果を持つペントサン治療(赤×)、これら2つを組み合わせることが新しい治療戦略となり得る。



# 重症筋無力症(MG)の構音・嚥下障害の 評価に舌圧測定が有用である

広島市総合リハビリテーションセンター 郡山達男

図1 舌圧のMG群と対照群との比較

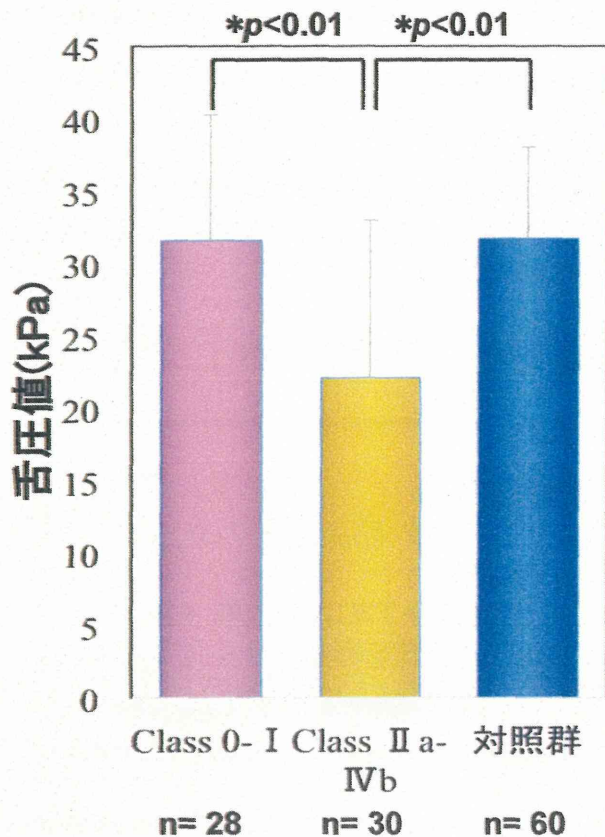
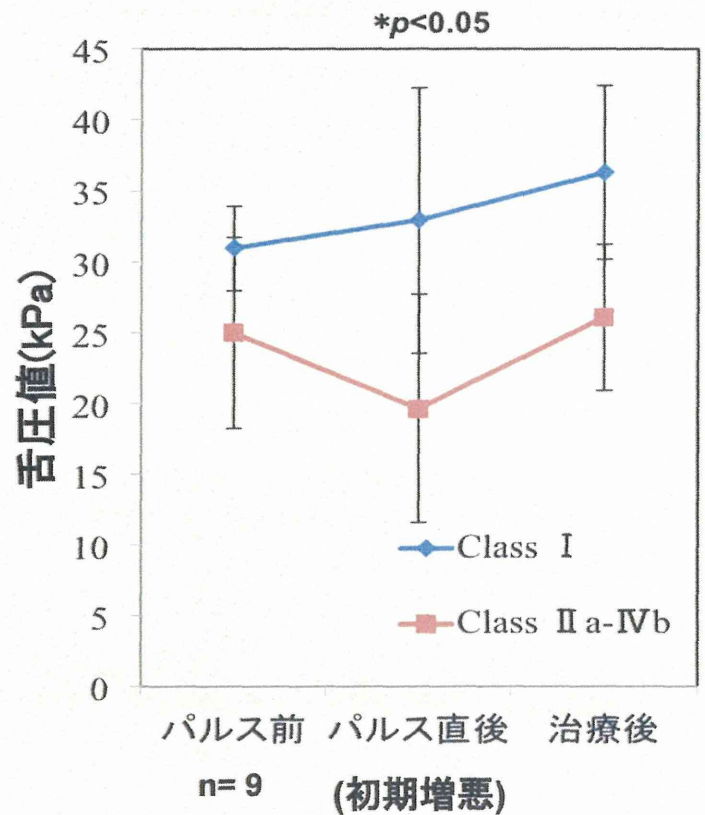


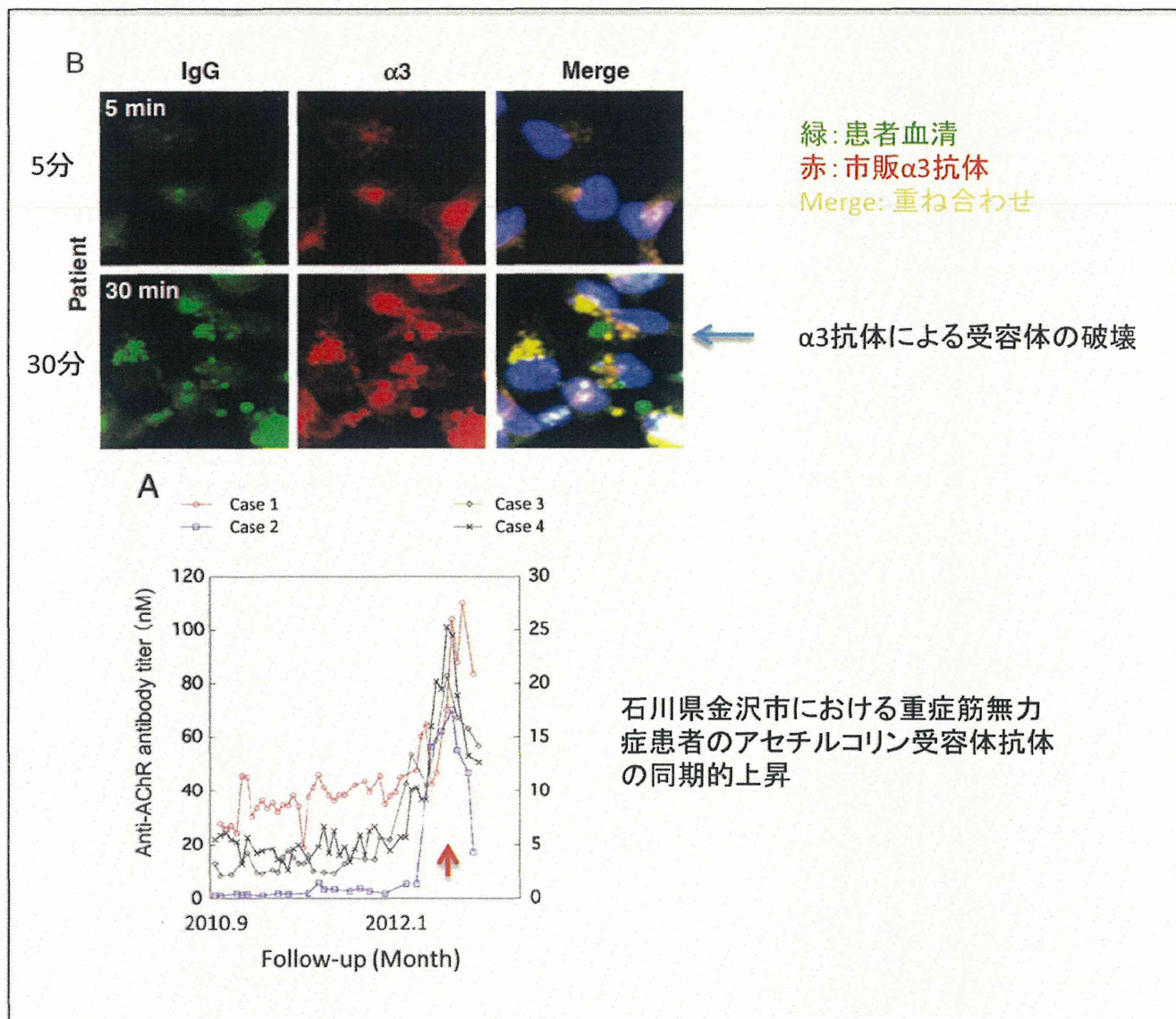
図2 MG患者におけるステロイドパルス療法前後の舌圧の変動



## 解説

1. 全身症状を伴うMG患者群(Class II a-IVb)は全身症状を伴わないMG患者群(Class 0- I)および対照群より舌圧値が低かった(図1)。
2. MG患者群において構音・嚥下障害(球症状)が関係するMG-ADLの4項目(会話、咀嚼, 嚥下, 呼吸)の合計スコアは舌圧値と有意な関連を認めた。
3. 全身症状を伴うMG患者群は、ステロイドパルス後の初期増悪期に舌圧値も一過性に低下し、臨床症状を反映していることが示唆された(図2)。
4. MG患者では舌圧は球症状を反映しており、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。

## 重症筋無力症の病態解明と臨床症状に関する疫学研究



### 解説

- 患者血清が、HEK293細胞に大量発現させた神経型アセチルコリン受容体 $\alpha 3$ ユニットを破壊することが示された(上段)。自己抗体が患者受容体に結合して、受容体を崩壊させることが証明された。
- 石川県金沢市に在住する複数の重症筋無力症患者において、血清アセチルコリン受容体抗体が同期して上昇することが疫学的解析により証明された(下段)。自己抗体産生を誘導する外的因子の存在が強く示唆された。



## 本邦のMuSK抗体陽性MGの実態調査： Japan MG registry研究会 (JAMG-R) のコホート研究

特徴	抗MuSK抗体陽性MG	抗AChR抗体陽性MG
頻度 (%)	15例 (2.8%)	459例 (85.2%)
男女比	1:4	1:2
平均発症年齢 (歳)	36.0	48.3
眼筋型の頻度 (%)	0	21.4
クリーゼ合併率 (%)	40.0	9.6
胸腺腫 (%)	0	26.6
胸腺過形成 (%)	0	18.3

1. 国内JAMG-R登録11施設に通院中の539例中MuSK抗体陽性は**15例 (2.8%)**, AChR抗体陽性は459例(85.2%)だった。
2. AChR抗体陽性MGと比較して, MuSK抗体陽性MGは女性が多く, 発症年齢が若く, 眼筋型が少なく, クリーゼ症例が多かった。
3. MuSK抗体陽性MGでは胸腺異常は認めなかった。
4. MuSK抗体価と重症度には相関は認めなかった。

図1:タクロリムス長期投与による症状(MGFAスコア)の改善

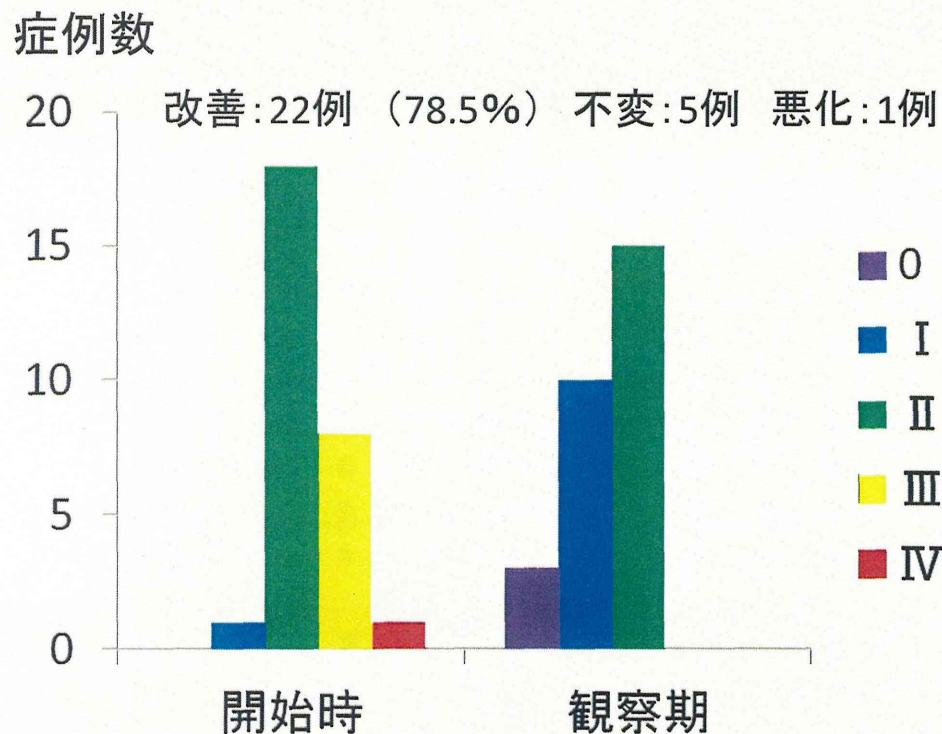
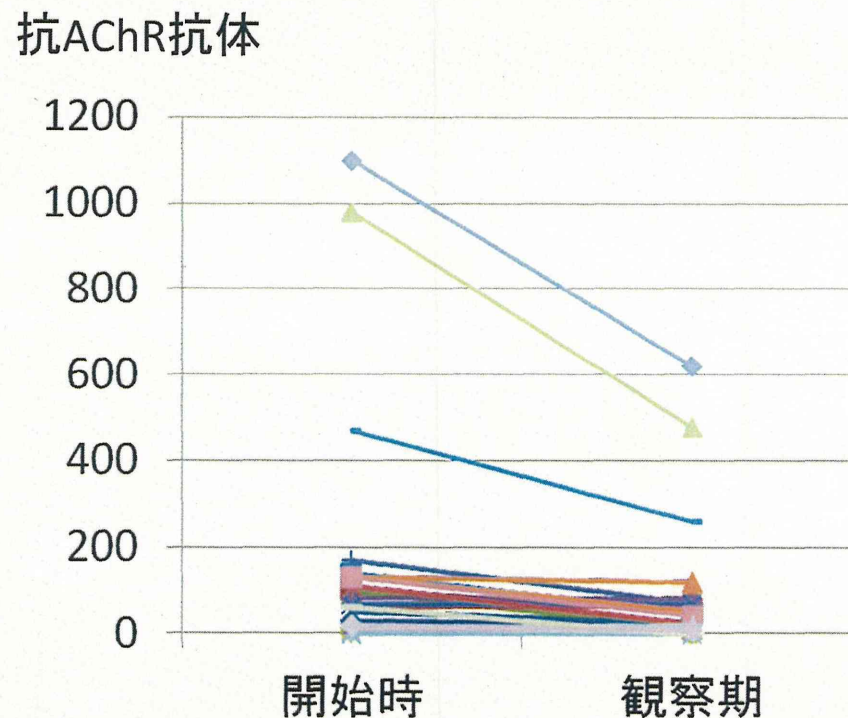


図2:タクロリムス長期投与による抗アセチルコリン受容体抗体の変化

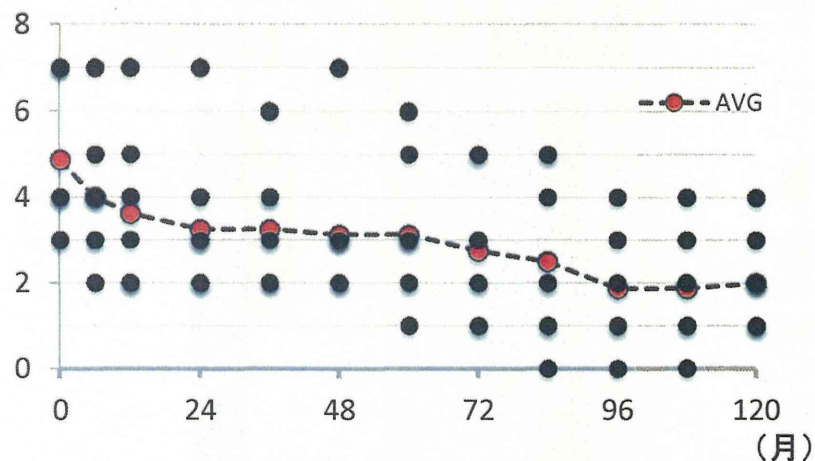


1. タクロリムス長期投与によりMGFAのスコアが改善した(図1)
2. これに対応して血清中抗アセチルコリン受容体抗体値が減少した(図2)
3. 長期投与により腎機能の低下がおもな合併症であったが重篤になったものはなかった。

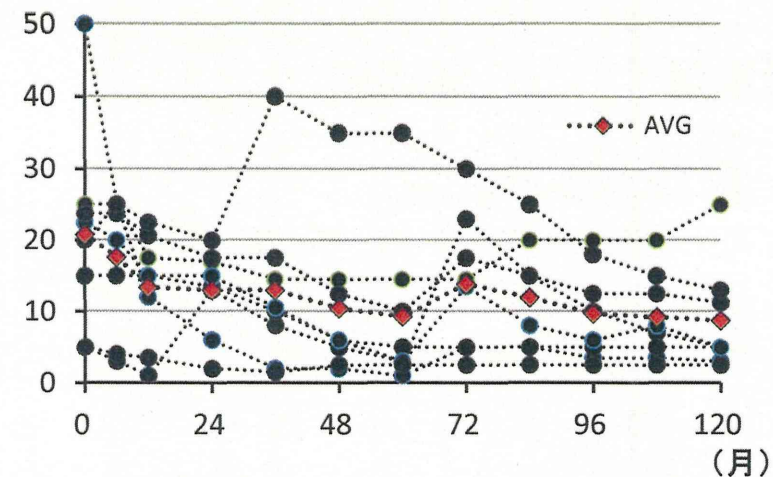


## Tacrolimusの長期投与はMGに対して有効である

【重症度の推移(MG-ADLスコア)】



【prednisolone投与量の推移 (mg/日)】

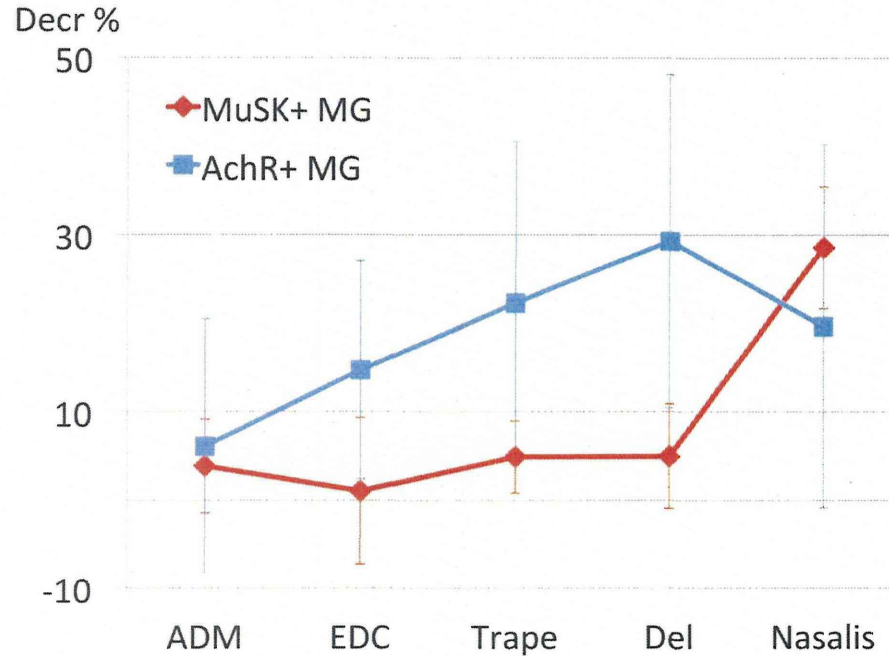


### 解 説

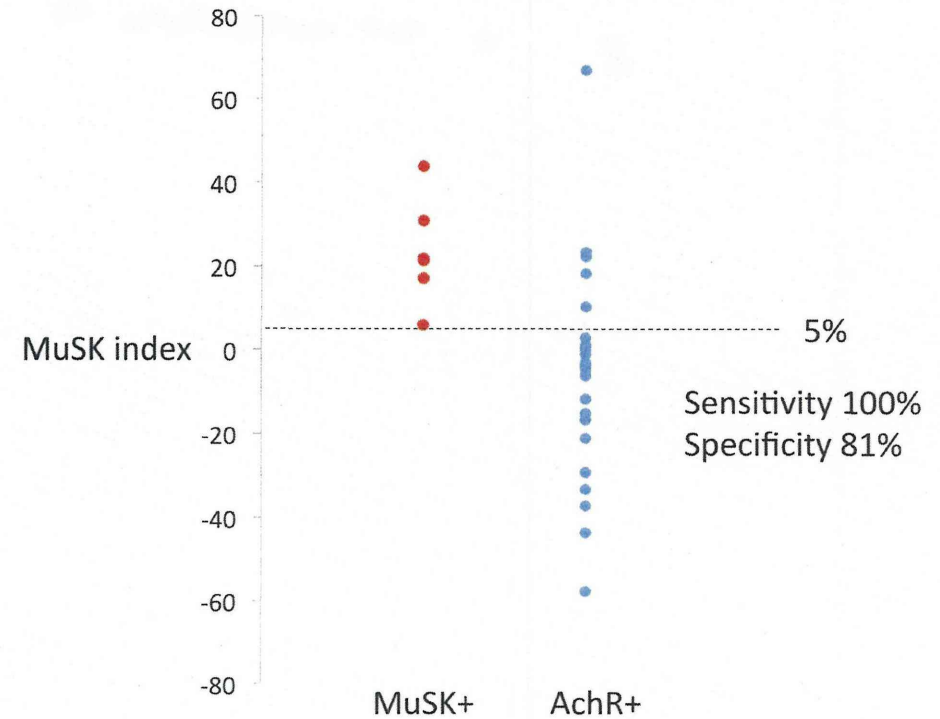
1. 8例中7例で重症度の改善を認め、MG-ADLスコアは平均4.9点±1.8から2.0±1.1点まで改善した。
2. prednisolone投与量は、8例中6例で減量することが出来、平均20.8±14.2mg/日から8.7±7.6mg/日まで減量出来た。
3. MGに対するtacrolimusの長期投与は有用である。

# Musk抗体陽性MGとAChR抗体陽性MGのRNSの比較とMuSK indexの提唱

Comparison of RNS profiles for different muscles between MuSK Ab+ and AChR Ab+ patients.



Comparison of "MuSK index" between the two subtypes.

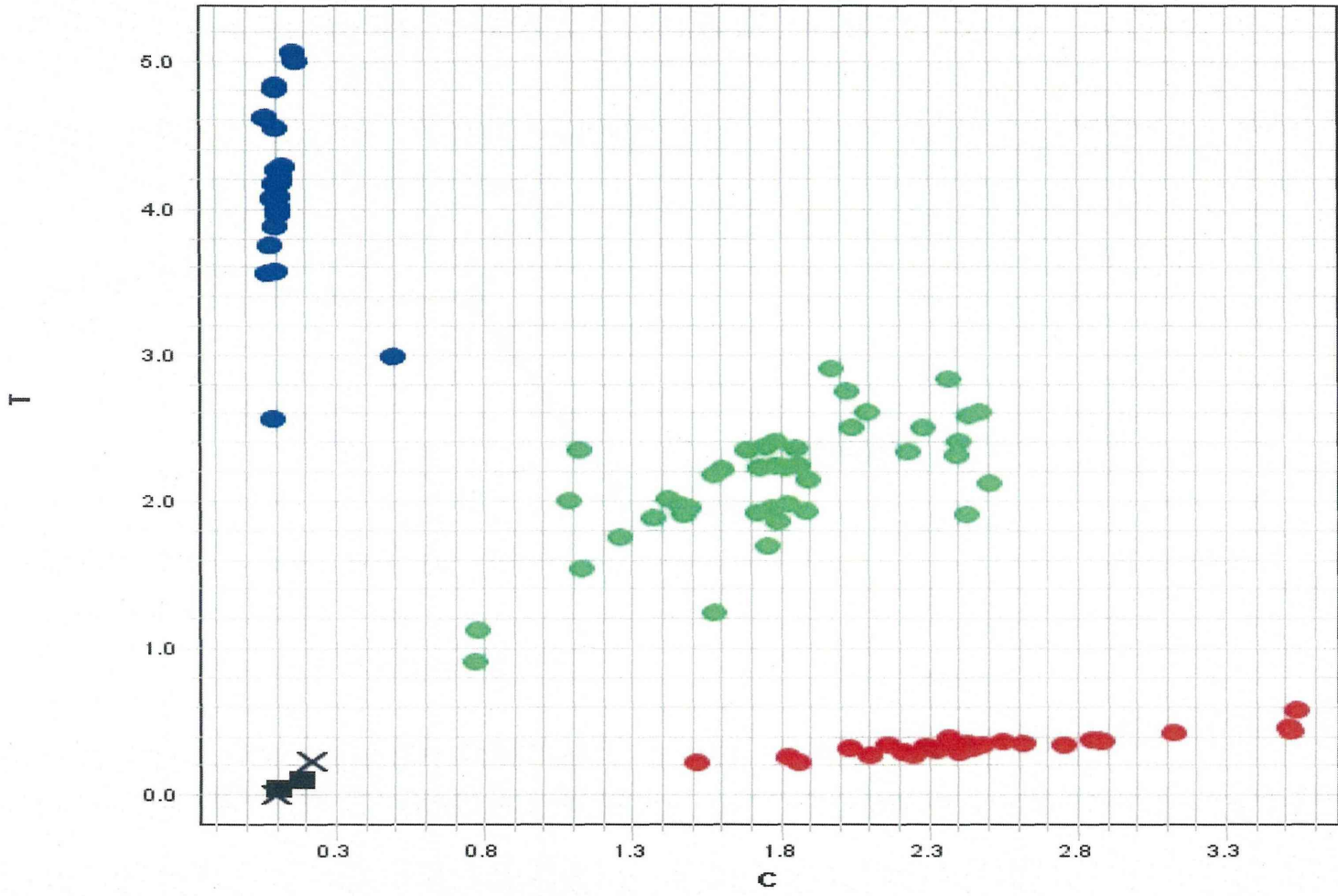


1. 左：Musk抗体陽性MGの神経反復刺激試験（RNS）ではAChR抗体陽性MGと比較して、顔面筋（鼻筋）に際立って強い異常が認められた。
2. 右：これに基づいて提唱した、MuSK indexを用いると、適切なカットオフ値を用いることで、感度100%、特異度81%の良好な結果が得られた。
3. 即日結果の判明するRNSで、MuSK抗体陽性MGかどうかを推測できれば、治療法選択のためにも有用である。



# TaqMan PCR による胸腺の PD-1 遺伝子多型の解析

Allelic Discrimination Plot (SNP Assay: rs36084322)

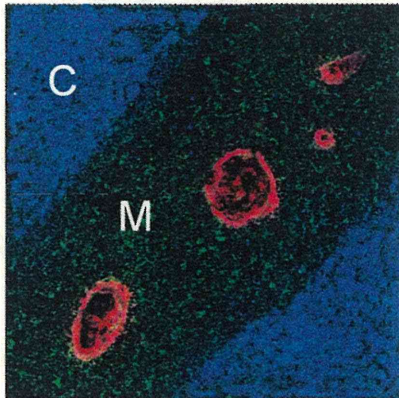


**Legend**

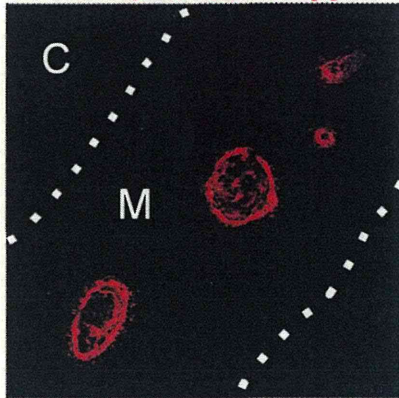
- Homozygous 1/1
- Homozygous 2/2
- Heterozygous 1/2
- X Undetermined

## 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

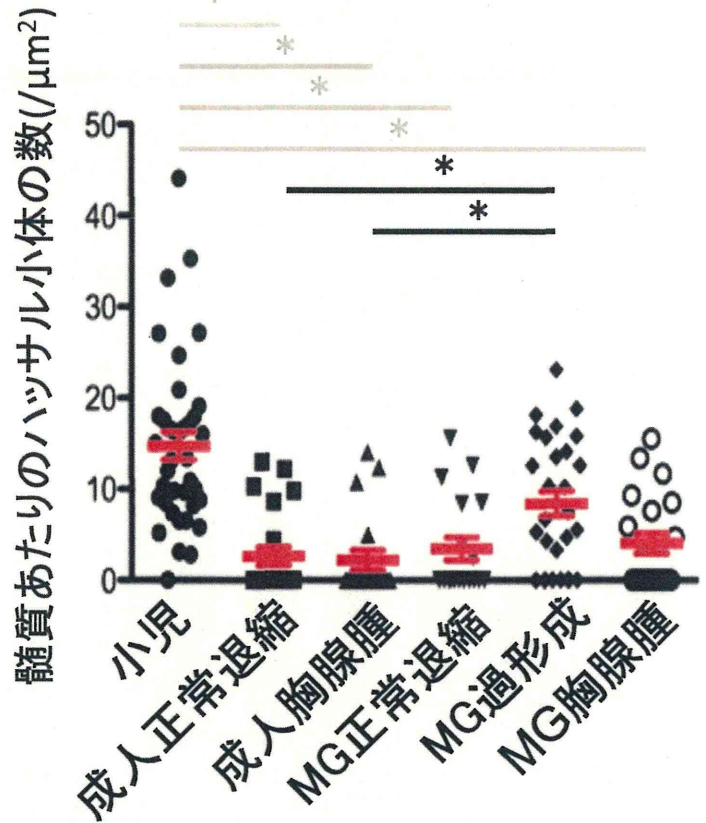
小児胸腺  
CD4/CD8/Involucrin



Involucrin陽性細胞  
=ハッサル小体



髓質内におけるInvolucrin(+)細胞数の比較検討



皮質 (Cortex:C)  
髓質 (Medulla:M)

＜目的＞胸腺の髓質上皮細胞 (medullary thymic epithelial cell, mTEC) の最終分化構造物であるハッサル小体について検討する。

＜方法＞ヒト胸腺の凍結組織切片を用い、免疫染色後、ハッサル小体の大きさや数を計測し、画像的に定量化した(図)。

＜結果＞ハッサル小体はコントロールの成人比べ、MG患者の過形成胸腺で増加していた。

＜結論＞MGの過形成胸腺ではハッサル小体が増加していた。mTECの変調がアセチルコリン受容体様構造物に対する自己反応性T細胞の排除に支障をきたしている可能性がある。