

障害の一つのモデルとして有用であることが考えられる。

E. 結論

ラットおよびマウスにおいて卵白アルブミンをアジュバントと共に投与することで高IgE血症と末梢組織における好酸球浸潤を伴う病態を作出することができた。

[参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, Kido MA, Imoto K, Takano Y, Noda M. CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury. *Cell Death Dis.*2013;4:e679.
2. Murata N, Ioi H, Ouchi M, Takao T, Oida H, Aijima R, Yamaza T, Kido MA. Effect of allergen sensitization on external root resorption. *J Dent Res.*2013;92:641-7.

2. 学会発表

1. 村田直久、五百井秀樹、大内雅博、城戸瑞穂、高橋一郎。矯正的歯の移動時におけるアレルギー誘導性歯根吸収促進メカニズムの解明。第73回日本矯正歯科学会大会・第5回日韓ジョイントミーティング。千葉,2014.10.20-22.

優秀発表賞 受賞

2. 大内雅博、畠山純子、村田直久、良成正雄、合島怜央奈、城戸瑞穂。アトピー素因が骨代謝に与える影響。第119回日本解剖学会総会・全国学術集会。栃木,2014.3.27-29.
3. 吉住潤子、宇都宮怜子、合島怜央奈、木附智子、城戸瑞穂。カプサイシン受容体 TRPV1 の遺伝子多型と口腔痛み感覚。第55回歯科基礎医学会学術大会。岡山,2013.9.20-22.
4. 村田直久、五百井秀樹、大内雅博、合島怜央奈、沖雄二、山座孝義、高橋一郎、城戸瑞穂。矯正的歯の移動時におけるアレルギー誘導性歯根吸収促進機構。第55回歯科基礎医学会学術大会。岡山,2013.9.20-22.
5. 宇都宮怜子、合島怜央奈、吉住潤子、木附智子、壇上敦、山下佳雄、城戸瑞穂。口腔内乾燥を訴える患者に認められた口唇粘膜上皮のバリア機構の破綻。第55回歯科基礎医学会学術大会。岡山,2013.9.20-22.
6. Kido MA, Ouchi N, Hatakeyama J, Murata M, Yoshinari M, Aijima R, Ioi H, Takahashi I. Novel insight into mechanisms of bone loss from allergic inflammation using experimental mouse model. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research. 神戸,2013.5.28-6.1.
7. 吉住潤子、合島怜央奈、大山順子、森悦秀、豊福明、木附智子、城戸瑞穂。唐辛子辛味成分カプサイシン受容体 TRPV1 の遺伝子多型と口腔疼痛症候との関連。第67回日本口腔科学会学術集会。宇都宮,2013.5.22-24.

8. Kido MA, Wang B, Aijima R, Takao T, Nishida M, Ohsaki Y, Zhang JQ, Mizuno A, Suzuki M, Noda M. Oral epithelial cells are osmo-sensitive and regulate epithelial barrier via TRPV4. Neuroscience 2012. New Orleans, 2012.10.14.
9. 吉住潤子、大山順子、合島怜央奈、森悦秀、城戸瑞穂. ヒト口腔粘膜における TRPV1 チャンネルの発現と SNP 解析.

第 66 回日本口腔科学学会・学術集会.
広島,2012.5.17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））

アトピー関連脳脊髄・末梢神経障害の病態解明と画期的治療法の開発

分担研究報告書

アトピー性脊髄炎患者の一次および二次体性感覚野応答：脳磁計を用いた検討

研究分担者：萩原 綱一 九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

研究要旨

近年適応が拡大された脳磁計を用いて一次・二次体性感覚野の誘発反応を評価し、アトピー性脊髄炎の感覚系機能的異常の検出および病態を反映した所見の同定を試みた。一次体性感覚野の誘発反応においては、従来検査である体性感覚誘発電位に比し潜時・振幅の異常が検出されやすい傾向が認められ、一方、二次体性感覚野の誘発反応においては、多発性硬化症に比して誘発不能例が多く、皮質機能障害・代償機転の差に関連した影響が示唆された。

A. 研究目的

アトピー性脊髄炎患者の中樞性感覚異常（一次（SI）および二次（SII）体性感覚野応答）の特徴について脳磁計を用いて評価し、電気生理学的観点から疾患の特徴を検討した。

B. 研究方法

対象はアトピー性脊髄炎患者 7 名（年齢 44.7 ± 8.0 歳；罹病期間 12.1 ± 6.5 年）。左右上肢について正中神経（手首）を電気刺激（3～4 mA, 3 秒間隔）し、306ch 全頭型脳磁計（Elekta-Neuromag 社製）を用いて体性感覚誘発磁場（SEF）を記録した（100 回反応加算平均）。記録された反応について SI および SII の誘発反応を分離し、各々について振幅・潜時を評価した。SI の誘発反応については皮質到達時間を反映する頂点潜時 20 ms 前後の誘発成分（N20m）に着目して解析した。SII については頂点潜時 80-120 ms で記録される主

成分について解析した。先行研究[1]において求めた正常値（年齢的变化を考慮）および多発性硬化症患者における特徴と比較検討した。（倫理面への配慮）

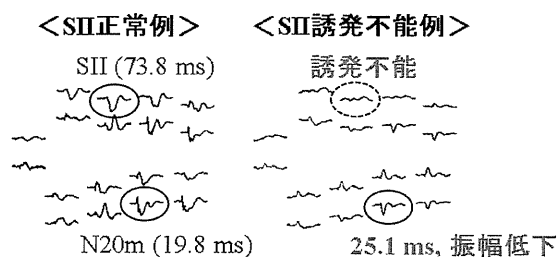
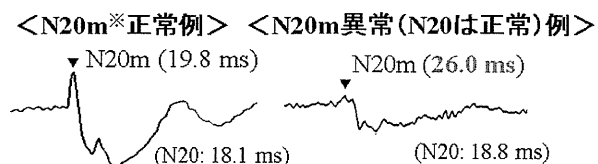
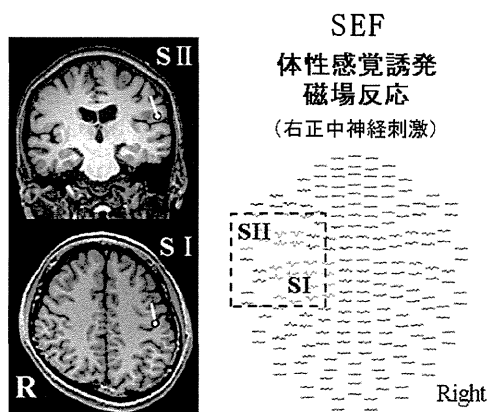
脳磁計を用いた SEF の計測は中枢神経疾患の感覚障害及び運動障害の鑑別診断のための臨床検査として保険診療上認められており、検査適応は個々の患者の臨床背景をもとに決定された。健常者および多発性硬化症患者については先行研究[1]において取得されたデータを再解析した。

C. 研究結果

SI（N20m）の潜時の平均は 22.9 ± 2.6 ms であり、年齢を考慮した正常範囲（ 21.4 ± 1.0 ms [1, 2]）より延長していた。4 上肢で延長し、2 上肢で誘発不能であった。異常例では MRI および SEP で頸髄～末梢神経の異常が指摘されていたが、延長例のうち 2 上肢では、

MRI 上で頸髄病変指摘されるも、従来の感覚機能検査である体性感覚誘発電位 (SEP) は正常であった。

SII の潜時の平均は 99.3 ± 13.8 ms であり、正常範囲 (91.2 ± 15.8 ms [1, 2]) と明らかな差は認めなかった。しかしながら、3 肢で誘発不能 (健常者では全例誘発可能[1, 2]) であり、かならず SI (N20m) の異常を伴っていた (下図)。



※N20m: SEP における N20 に相当する成分。

D. 考察

SI (N20m) については、頸髄病変ないし末梢神経のレベルにおける病変の影響が反映されたために潜時延長や誘発不能例が認められたと考えられた。従来検査である SEP と概ね対応する結果であったが、SEP における N20 が正常な例において N20m が延長しているこ

とがあり、SEF の異常検出頻度はやや高いと考えられた。脳磁計を用いて記録される SEF は SI の主な活動源である Area 3b に特異的な活動を計測しているため、SEP よりも感度が高い可能性が示唆された。

SII の異常については、上述のごとく N20m の異常がある場合に認められ、やはり SI へ到達するまでの末梢神経ないし頸髄病変による伝導異常の影響が反映されていると考えられた。重要なことに、先行研究において計測された多発性硬化症患者のデータでは SII の反応が正常に保たれていることが多かったため [1]、皮質障害や皮質代償機転の差など、何らかの病態の違いを反映している可能性が示唆された。

E. 結論

SEF を用いて SI と SII の 2 つの領域を評価することは、機能的側面から病態の存在を明らかにし、さらに主な鑑別疾患である多発性硬化症との病態の差異を可視化するために有用である可能性が示唆された。

[参考文献]

- [1] Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Ogata K, Somehara Y, Matsushita T, Kira J, Tobimatsu S. Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. Neuroimage. 2010;51:412-20.
- [2] Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, Kira J, Tobimatsu S. Age-related changes across the primary and secondary somatosensory areas: an analysis of neuromagnetic oscillatory activities. Clin Neurophysiol. 2014;125:1021-9.

F. 健康危険情報

無.

G. 研究発表 (2012/4/1～2015/3/31 発表)

1. 論文発表

Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, Kira J, Tobimatsu S. Age-related changes across the primary and secondary somatosensory areas: an analysis of neuromagnetic oscillatory activities. Clin Neurophysiol. 2014;125:1021-9.

2. 学会発表

Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, Tobimatsu S. Neuromagnetic Changes of the Somatosensory

Information Processing in Normal Aging. The 2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering. Kobe. 2012.07.03.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得

無.

2. 実用新案登録

無.

3. その他

無.

アトピー性皮膚炎と脊髄症

研究分担者： 楠 進 （近畿大学医学部 神経内科）

研究協力者： 宮本勝一 （近畿大学医学部 神経内科）

研究要旨

アトピー性皮膚炎を合併する脊髄症について関係診療科のカルテ検索にて調査した。2005年から2014年までの10年間で、近畿大学医学部附属病院を受診したアトピー性皮膚炎患者は10238名、脊髄炎関連疾患の患者は529名であった。両疾患合併例は5名で、詳細を確認できた3名では、ヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニに対するIgE亢進を認め、そのうちの2名がIsobeらのアトピー性脊髄炎の診断基準に合致した。いずれも単発の脊髄炎であり、ステロイドパルス治療が有効であった。

A. 研究目的

アトピー性脊髄炎（atopic myelitis）は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息などのアトピー性疾患が先行し、脊髄にアトピー性炎症を起こす免疫性神経疾患であるとされている（表1）。しかし本疾患は、患者が最初に受診すると考えられる皮膚科、耳鼻咽喉科、アレルギー科等の医師には周知されていない疾患であるため、実態が十分に把握されていない可能性が高い。今回、我々は、関係診療科のカルテ検索からアトピー性疾患と脊髄症との実態を調査した。

B. 研究方法

2005年から2014年の期間に近畿大学医学部附属病院を受診した患者を対象とし、カルテ病名による患者検索を行った。一部症例は、カルテ確認を行い、臨床情報の正確性を確認した。

（倫理面への配慮）本研究は当施設の倫理委員会にて承認された（受付番号22-129）。

C. 研究結果

アトピー性皮膚炎の患者は10238名、脊髄炎関連疾患の患者は529名であった。脊髄炎関連疾患の内訳は多発性硬化症（MS）348名、視神経脊髄炎

18名、脊髄炎221名であったが、図1のような病名重複があった。アトピー性皮膚炎と脊髄炎関連疾患の合併例は5名（MS2名、脊髄炎3名）であったが、そのうち1名は詳細を確認できなかった。表2に示すように、3名でヤケヒョウヒダニとコナヒョウヒダニに対するIgE亢進を認め、そのうちの2名がIsobeらのアトピー性脊髄炎の診断基準に合致した。いずれも単発の脊髄炎であり、ステロイドパルス治療が有効であった。

次に、末梢神経障害との合併について調査した。末梢神経障害の患者数は521名だった。その中でアトピー性皮膚炎の合併は3名であった。しかし、内訳は糖尿病性ニューロパチー、橈骨神経麻痺、帯状疱疹に伴う神経炎であり、アトピーとの因果関係は否定的であった。

D. 考察

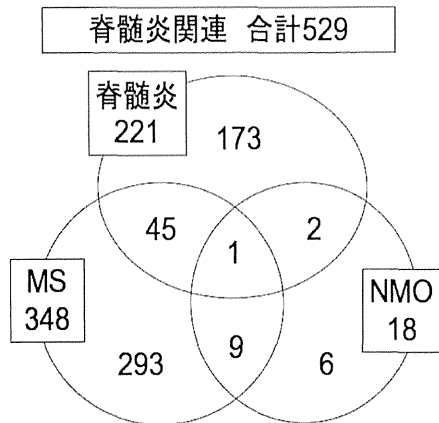
2000年全国調査では、79例のアトピー性脊髄炎が報告され、特徴として男性にやや多く、平均発症年齢は 35.8 ± 13.6 歳、73.4%にアトピー性疾患の合併を認め、その内訳は41.8%がアトピー性皮膚炎、22.8%が気管支喘息、27.8%がアレルギー性鼻炎・花粉症であった。発症様式は60%が急性発症で、推定病巣は頸髄が75.9%と最多であった（

Osoegawa M, et al. J Neurol Sci. 2003)。

九州大学では、1996年から2010年の15年間で69例のアトピー性脊髄炎が報告されており、発症には地域差が推定される。

E. 結論

図1 脊髄炎関連疾患の内訳



アトピー性皮膚炎 10238名中5名 (0.05%) に脊髄炎を合併し、脊髄炎関連疾患 529名中5名 (0.85%) にアトピー性皮膚炎を合併していた。

他のアトピー性疾患についても、脊髄炎を合併する可能性があり、さらなる調査が必要である。

表1 アトピー性脊髄炎の診断基準

必須項目	1)原因不明の脊髄炎 2)アレルゲン特異的IgE陽性 3)脳MRIでBarkhof基準を満たさない
主要組織所見	脊髄生検所見で種々の程度の好酸球浸潤を伴う炎症巣を認め、髄鞘の軸索とともに脱落する。肉芽腫を伴うこともある。
補助項目	陽性所見 1)アトピー性疾患の合併または既往 2)血清総IgE値高値(240 U/mL以上) 3)髄液IL-9高値(14 pg/mL以上)またはeotaxin高値(2.2 pg/mL以上)
	陰性所見 4)髄液オリゴクローナルバンド陰性
診断	確定 必須項目+主要組織所見 または 必須項目+陽性所見2つ+陰性所見
	疑い 必須項目+陽性所見/陰性所見から2つ

Isobe N, et al. J Neuro Sci 2012より

表2 アトピー性皮膚炎と脊髄炎関連疾患の合併例

症例	脊髄炎部位	特異 IgE 高値	アトピー性脊髄炎診断基準	診断
1 39 F	C4, Th8	コナ表皮ダニ ヤケ表皮ダニ	必須項目2)満たす 補助項目2)満たす	MS
2 28 M	C7-Th1, Th7	なし	必須項目満たさず 補助項目1)2)4)満たす	MS
3 23 M	C4-5	コナ表皮ダニ ヤケ表皮ダニ	必須項目すべて満たす 補助項目1)2)4)満たす	アトピー性脊髄炎(確定)
4 21 M	Th12	コナ表皮ダニ ヤケ表皮ダニ	必須項目すべて満たす 補助項目1)4)満たす	アトピー性脊髄炎(疑い)
5 20 F	不明	不明	不明	脊髄炎(情報不足)

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表 (2012/4/1~2015/3/31 発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野））

アトピー関連脳脊髄・末梢神経障害の病態解明と画期的治療法の開発

分担研究報告書

アトピー性脊髄炎の臨床病理学的研究

研究分担者：吉田眞理 所属機関 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究協力者：三室マヤ、岩崎靖 所属機関 愛知医科大学加齢医科学研究所

小林麗 所属機関 名古屋医療センター神経内科

研究要旨

アトピー関連脳脊髄炎の病理像を検討した。剖検例では脊髄は高度な髄鞘脱落と軸索の障害を示し、古典的な多発性硬化症、視神経脊髄炎などとは異なる病理像を示したが、治療による修飾のため活動的な炎症細胞は確認できなかった。脱髄疾患の脳生検の組織像には多数の好酸球浸潤を認め、アトピー関連脳脊髄炎との類似点が示唆された。

A. 研究目的

アトピー関連脳脊髄炎の病態を考える上で、人の組織像の検討は欠くことできない。われわれは臨床的にアトピー関連脳脊髄炎が疑われた剖検例を臨床病理学的に検討した。

一方、神経免疫疾患の剖検例の病理検索は病巣の分布や程度の評価には有用であるが、急性期の病態検索には必ずしも十分とはいえない。そこで、アトピー関連脳脊髄炎と他の脱髄疾患との類似性と相違を明らかにする目的で、脳生検が施行された組織病変における炎症細胞浸潤について検討した。

B. 研究方法

妊娠中期にアトピー関連脳脊髄炎に罹患し全経過1年2ヶ月で死亡した22歳女性を神経病理学的に検索した。

生検例に関しては、脳腫瘍が疑われて脳生

検が施行され、病理学的に脱髄疾患が疑われた4症例を検討した。炎症細胞浸潤、好酸球、Creutzfeldt cell(C cell)の有無、MBP、AQP4、GFAPの染色性などを検討した。

剖検例については文書で同意を得ており、倫理面には十分配慮している。

C. 研究結果

1) アトピー関連脳脊髄炎の臨床病理像

脊髄は頸髄から腰髄まで横断性に白質の海綿状腫大、髄鞘、軸索の強い脱落を認め、延髄錐体、中・下小脳脚、小脳白質、橋縦束、大脳脚にも広がりをも認めた（図1）。ステロイド治療などの影響のため炎症細胞浸潤は乏しかった。

脱髄性変化は脊髄のみならず、脳幹部、小脳にも一部及び、きわめて高度な変化を示した症例であった。

また本例の姉がその後、緩徐進行性の痙性

対麻痺を呈していることが判明し、何らかの家族性因子が関与している可能性も示唆され、引き続き経過観察をしているが、これまでのところ、姉には気管支喘息やアトピーなどの臨床症状は観察されていない。

2) 脳生検 4 例の検討

臨床的に脳腫瘍が疑われ脳生検が施行され、病理学的に脱髄疾患が疑われた 4 症例は、全例女性で、(1) 症例 1 32 歳、臨床症状は左同名半盲、頭痛、(2) 症例 2 42 歳、構音障害、右不全麻痺、(3) 症例 3 41 歳、左半側空間無視、左同名半盲、(4) 症例 4 42 歳、眩暈、頭痛であった。4 例は大脳白質や脳幹部などに MRI 画像で異常信号をみとめ、脳腫瘍が疑われて脳生検が施行された。全例でステロイド治療前に脳生検が施行されていた。

症例 1、2、4 は病理学的に tumefactive MS と診断され、症例 3 は好酸球性血管炎が疑われた。炎症細胞浸潤は、B リンパ球、T リンパ球、マクロファージの出現を全例で認め、好酸球は 3 例で確認された。Creutzfeldt cell は 2 例でみられた。MBP の染色性は全例で低下を認めたが、AQP4、GFAP の染色性には低下を認めなかった。

D. 考察

アトピー関連脳脊髄炎が疑われた症例の病理像では、髄鞘の障害は従来の多発性硬化症や視神経脊髄炎とは異なる変化を示した。しかし炎症反応に関しては、ステロイド治療による修飾のため特異的所見と同定することは困難であった。

脳生検例で多発性硬化症が疑われた組織像では多彩な炎症細胞浸潤がみられ、好酸球の浸潤も豊富に確認された。多発性硬化症や視神経脊髄炎の病理像では、好酸球の浸潤がみられることが古くから指摘されているが、剖検例ではステロイドなどの治療の修飾のため

に本来の炎症像の同定は困難なことが多い。脳生検の結果からは、多発性硬化症などの脱髄疾患においても好酸球は出現することが確認され、アトピー関連脳脊髄炎との類似性が示唆された。

E. 結論

アトピー関連脳脊髄炎を含む免疫性脱髄疾患の組炎症細胞浸潤に関しては、病期、治療薬との関連など複数の要因を総合的に考慮する必要がある。



図 1 アトピー関連脊髄炎

脊髄横断面の Klüver-Barrera 染色では白質全体が浮腫状になり髄鞘の高度脱落を示す。

[参考文献]

Miyata K et al. An autopsy case of atopic myelitis
Neuropathology 20(Supple) A47, 2000

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

3. その他

平成24年度-平成26年度アトピー関連脳脊髄・末梢神経障害の病態解明と画期的治療法の開発」分担研究報告書

非喫煙喘息死患者における炎症細胞・サイトカインに関する研究

研究分担者 星野 友昭 (久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門)
文責者 岡元 昌樹 (久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門)

研究要旨

【目的】過去の喘息死の報告では、喫煙歴が不明であり、非喫煙喘息死患者の肺、気道炎症のプロセスに関する詳細な報告はない。【方法】12人の非喫煙喘息死患者の剖検肺組織（喘息死群）、5人の外科的肺切除後の非喫煙軽症喘息の摘出肺組織（軽症喘息群）、10人の外科的肺切除後の非喫煙者の肺組織（コントロール群）を解析した。喫煙、COPDは厳密に除外した。さらに、各群で肺炎症細胞、炎症性サイトカインIL18、IL18レセプター α の発現を評価した。【結果】喘息死群において好酸球、リンパ球は他の2群と比べ有意に増加していた。また肺好中球は喘息死群とコントロール群では有意差を認めたが、喘息死群と軽症喘息群では有意差は認めなかった。CD8陽性T細胞は、喘息死群では他の2群と比べ有意に増加していた。さらにIL-18、IL-18Rは喘息死患者肺組織の炎症細胞、気道上皮細胞、平滑筋細胞において他2群と比べ強く発現していた。【考察】好酸球、CD8陽性T細胞、IL-18タンパクの過剰発現は致死的喘息の悪化において重要な役割を果たす可能性があり、また過去の喘息死の報告は、喫煙およびCOPDの影響が否定できない可能性がある。

A. 研究目的

過去の喘息死に関する報告では、喘息死患者の気道において、好酸球の増加、多量の粘液栓、リモデリングの所見が認められる。更には発症24時間以内に死亡した超急性例では、好酸球浸潤よりも好中球浸潤が優位であることや喘息死患者においてCD8陽性T細胞、IFN- γ の発現増加が認められることが報告されている^{1,2}。すなわち、CD4陽性細胞やIL-4, 5, 13などのTh2サイトカインの増加が優位である安定期の喘息と異なる気道炎症の環境が存在することが示唆されている。しかしながら、これらの報告では、喫煙歴についての詳細が明らかではなく、COPDの症例が含まれている可能性を否定できない。

IL-18は、IFN- ρ などのTh1サイトカインの産生を誘導する一方で、Th2サイトカイン、IgEの産生も誘導する^{3,4}。我々は、IL-18がCOPD、間質性肺炎、RAの病態に関与していることを明らかにしている^{5,8}。アレルギー性気管支喘息においても、平滑筋細胞、気道上皮にもIL-18が発現してい

ること、血清IL-18が上昇していることが示されている^{9,10}。また、IL-18の遺伝子多型が喘息の重症度に関連している¹¹。さらに我々は、IL-18トランスジェニックマウスにおいて、気道過敏性と気道炎症が亢進していることを証明した¹²。しかし、喘息死の病態におけるIL-18の関与は明らかではない。

今回、我々は、COPDの合併のない非喫煙の喘息死における気道炎症のプロセス、喘息死におけるIL-18の関与を明らかにするため、研究を行った。

B. 研究方法

対象症例

- ① 喘息死群 (表1): 12例 (男性9名, 年齢:44.4 \pm 7.4歳): 1973年から1998年の間に病理解剖を行われた12人の非喫煙喘息死患者肺組織
- ② 軽症喘息群: 5例 (男性1名、年齢:66.8 \pm 4.1歳): 肺癌切除術を施行された5人のコントロール良好な非喫煙喘息患

者肺組織

- ③ コントロール群：10例（男性5名、年齢：62.5±4.9歳）：肺癌切除術を施行された10人の非喫煙者肺組織

炎症細胞、炎症性サイトカインの解析
炎症細胞：メイ・ギムザ染色にて好酸球、好塩基球、リンパ球、好中球、肺胞マクロファージの定量的評価を行った。

免疫染色

- ① 抗 CD4 (4B12 [mouse IgG2a], Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK)
② 抗ヒト CD8 (C8/144B [mouse IgG1], Dako)
③ 抗ヒト IL-18 (clone8 [mouse IgG2a])
④ 抗 IL-18 受容体 α (H44 [mouse IgG1])
上記モノクローナル抗体にて CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞、IL-18 発現細胞を定量的に評価した。

(倫理面への配慮)

個人情報 の 尊 守、 検 体 の 使 用 に 関 して は、2008 年 の ヘルシンキ 宣 言 に 従 い、同 意 書 を 取 得 し、当 大 学 の 倫 理 委 員 会 の 承 認 を 得 た。

C. 研究結果 (図 1~4)

- ① 喘息死の気道では、組織学的に粘液栓形成、杯細胞増加、平滑筋過形成などの著明な気道炎症とリモデリングが認められた。全ての症例で組織学的に肺気腫はなかった。
- ② 喘息死の気道における好酸球、リンパ球数増加は著明であり、浸潤細胞数のカウントでは、喘息死における好酸球数、リンパ球数は軽症喘息群、コントロール群よりも高値であった。
- ③ 過去の報告とは違い、喘息死群における好中球の増加は軽度であった。喘息死群における好中球は、コントロール群より有意に増加していたが、軽症喘息群とは差がなかった。
- ④ 喘息死群、軽症喘息群において、気道における CD4 陽性 T 細胞はコントロール群よりも有意に増加していたが、2 群間に差はなかった。それに対して、CD8 陽性 T 細胞は、喘息死群では、軽症喘息群、コントロール群よりも有意に増加していた。
- ⑤ 気管支肺胞上皮細胞、炎症細胞は IL-18、IL-18 受容体が強発現しており、CD8T

細胞でもそれらの発現の増加が認められた。

- ⑥ 以上の現象は年齢や性別に関係が無く12名のすべての喘息死患者でみられた。
- ⑦ 喘息死群の12例中5例は発作から24時間以内に死亡していた超急性群であったが、超急性群とそれ以外の症例で炎症細胞数に差はなかった。

表 1. 喘息死症例の患者背景

番号	年齢	性別	死亡年	治療						発作からの時間
				全身ステロイド	ICS	B2刺激薬	テオフィリン	抗LT薬	人工呼吸器	
1	32	M	1973	+	-	-	+	-	-	75 min
2	52	M	1974	+	-	-	-	-	-	5 days
3	5	M	1977	-	-	-	-	-	+	36 hrs
4	67	M	1980	-	-	-	-	-	-	5 hrs
5	43	M	1981	+	-	-	-	-	-	<24hrs
6	75	M	1982	+	-	-	-	-	-	20 min
7	16	F	1984	-	-	+	+	-	-	DOA (6 hrs)
8	79	F	1986	+	-	-	-	-	+	7days
9	57	M	1986	+	-	-	-	-	-	unknown
10	14	M	1994	-	-	-	-	-	-	DOA (13 days)
11	24	M	1998	+	+	+	+	-	-	4 days
12	68	F	1998	-	+	-	-	-	+	DOA (7 days)

ICS: inhaled corticosteroid

抗LT剤: 抗ロイコトリエン剤

DOA: death on arrival

図 1. 各対象群における気道炎症

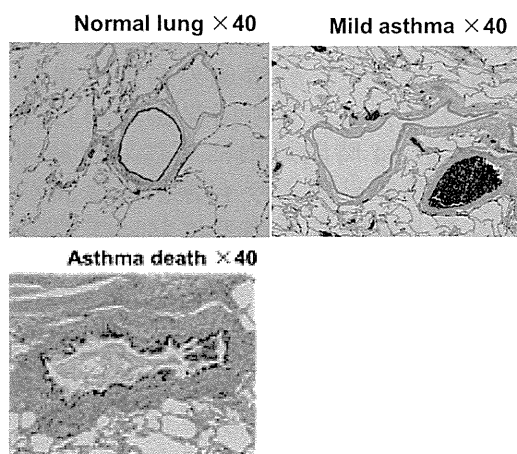


図 2. 浸潤炎症細胞数

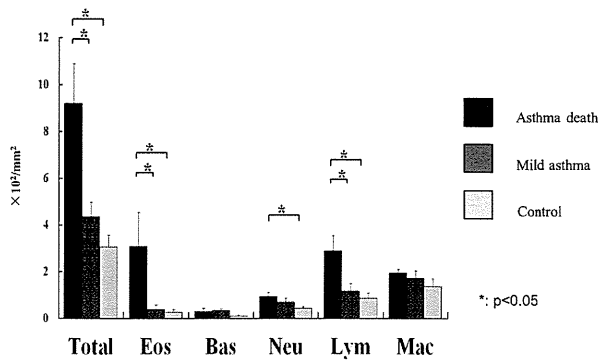


図 3. CD4, 8 陽性 T 細胞数

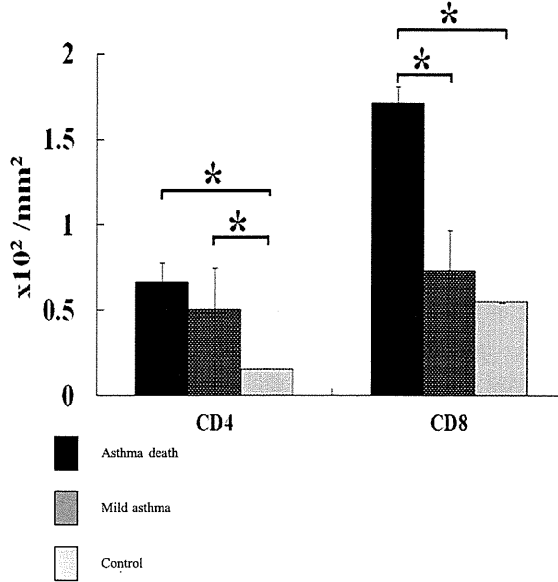
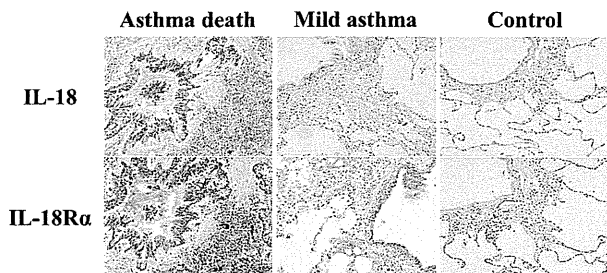


図 4. 抗 IL-18, IL-18 レセプターモノクローナル抗体による免疫組織学的分析



上段: Anti-hIL-18 mAb による免疫染色
下段: Anti-hIL-18R α mAb による免疫染色

D. 考察

- 過去の報告と異なり、本研究では喘息死群、軽症喘息群で肺組織中の好中球数の差がなかった。そのため、過去の報告は、喫煙、COPD の関与を否定できない。
- 喘息死における CD8 細胞、IL-18 がなんらかの役割を果たしており、新規治療薬のターゲットとなり得る。さらに喘息死におけるそれらの細胞、蛋白の関与のメカニズムの解析が必要である。

E. 結論

喘息死においては、COPD を除外した上で、その病態を解明する必要がある。

F. 健康危険情報

問題となる健康危険情報はなかった。

G. 研究発表

I. 論文発表 (14件)

- Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, et al. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol.* 2014;7:786-801.
- Yamada K, Takeoka H, Mizoguchi Y, et al. Feasibility re-evaluation of 75 mg/m² docetaxel in Japanese patients with previously treated non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:338-345.
- Takeoka H, Yamada K, Azuma K, et al. Phase I study of carboplatin combined with pemetrexed for elderly patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44:472-478.
- Takenaka S, Kawayama T, Imaoka H, et al. The progression of comorbidity in IL-18 transgenic chronic obstructive pulmonary disease mice model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;445:597-601.
- Suetomo M, Kawayama T, Kinoshita T, et al. COPD assessment test scores are associated with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease in Japanese patients. *Respir Investig.* 2014;52:288-295.
- Oda H, Kawayama T, Imaoka H, et al. Interleukin-18 expression, CD8 (+) T cells, and eosinophils in lungs of nonsmokers with fatal asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:23-28 e1.
- Kaku Y, Imaoka H, Morimatsu Y, et al. Overexpression of CD163, CD204 and CD206 on alveolar macrophages in the lungs of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2014;9:e87400.
- Kaieda S, Zaizen Y, Nomura Y, et al. An autopsy case of refractory va

sculo-Behcet's disease. *Mod Rheumatol.* 2014.

9. Kaieda S, Kobayashi T, Moroki M, et al. Successful treatment of rectal ulcers in a patient with systemic lupus erythematosus using corticosteroids and tacrolimus. *Mod Rheumatol.* 2014;24:357-360.
10. Ishii H, Azuma K, Yamada K, et al. Predictive factors in patients with EGFR mutation-negative non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Oncol Lett.* 2014;8:2699-2704.
11. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014.
12. Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:1935-1940.
13. Azuma K, Komatsu N, Hattori S, et al. Humoral immune responses to EGFR-derived peptides predict progression-free and overall survival of non-small cell lung cancer patients receiving gefitinib. *PLoS One.* 2014;9:e86667.
14. Azuma K, Kawahara A, Sonoda K, et al. FGFR1 activation is an escape mechanism in human lung cancer cells resistant to afatinib, a pan-EGFR family kinase inhibitor. *Oncotarget.* 2014;5:5908-5919.

I. 学会発表

A. 国際学会 (3件)

1. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Okamoto M, Kinoshita T, Imaoka H, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H. Inflammatory cells strongly express IL-18 in lungs of asthma death. *ERS Annual Congress 2009, Vienna.*
2. Sakazaki Y, Hoshino T, Kawayama T, Imaoka H, Kinoshita T, Sawada M, Oda H, Takenaka S, Kitasato Y, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H. Enhanced expression of IL-18 and increased CD8+ T cells and eosinophils in the airways of asthma death. *ERS Annual Congress 2010, Barcelona.*
3. Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, Okamoto M, Kawayama T, Kinoshita T,

Imaoka H, Iwanaga T, Kato S, Aizawa H. Increased CD8 T cells and eosinophils but not CD4 T cells in small airways of asthma death. *ATS Annual Congress 2010, New Orleans.*

B. 国内学会 (3件)

1. 竹中 慎一、坂崎 優樹、小田 華子、加來庸一郎、松岡 昌信、星野 友昭. 非喫煙喘息死患者の気道における炎症細胞・サイトカインの検討. 2013年慢性閉塞性肺疾患研究会, 東京, 2013年1月
2. 星野友昭, 坂崎優樹, 澤田昌典, 小田華子, 竹中慎一, 木下 隆, 川山智隆, 相澤久道. 喘息死患者及び COPD における気道リモデリングの類似点と相違点. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010 年 11 月
3. 坂崎優樹 星野友昭 武井仁子 今岡治樹 木下 隆 岡元昌樹 川山智隆 岩永知秋 相澤久道. 喘息死患者の肺病変部における T 細胞サブセットとサイトカイン発現の解析. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 東京, 2008 年 6 月

研究成果の刊行に関する一覧表

(2012年4月1日～2015年3月31日迄)

書籍

吉良 潤一

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山崎 亮 吉良 潤一	アトピー性脊髄炎	水澤 英洋	新領域別 症候群シ リーズ	株式会社日 本臨床社	大阪	2014	822-826

研究成果の刊行に関する一覧表

(2012年4月1日～2015年3月31日迄)

雑誌

吉良 潤一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato S, Isobe N, Yoshimura S, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J.	HLA-DPB1*0201 is associated with susceptibility to atopic myelitis in Japanese.	J Neuroimmunol	251(1- 2)	110-113	2012
Ainiding G, Yamashita K, Torii T, Furuta K, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Matsumoto S, Kira J.	Clinical disability progression and platelet GP IIb/IIIa values in patients with atopic myelitis.	J Neuroimmuno l.	246(1- 2)	108-112	2012
Isobe N, Kanamori Y, Yonekawa T, Matsushita T, Shigeto	First diagnostic criteria for atopic myelitis with	J Neurol Sci.	316(1- 2)	30-35	2012

H, Kawamura N, Kira J.	special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis.				
------------------------	--	--	--	--	--

研究成果の刊行に関する一覧表
(2012年4月1日～2015年3月31日迄)

雑誌

御名前：桑原聡 先生

英文著書 : 11 ポイント・Century

日本文著書 : 11 ポイント・MS 明朝

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uzawa A, Masahiro M, Kuwabara S.	Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica: pathogenetic and therapeutic implications.	Brain Pathol.	24	67-73	2014
Masuda H, Mori M, Katayama K, Kikkawa Y, Kuwabara S.	Anti-aquaporin-4 antibody-seronegative NMO spectrum disorder with Baló's concentric lesions.	Intern Med.	52	1517-21	2013
Uzawa A, Mori M, Sawai S, Masuda S, Muto M, Uchida T, Ito S, Nomura F, Kuwabara S.	Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks.	Clin Chim Acta.	421	181-3	2013
Uzawa A, Mori M, Masuda S, Muto M, Kuwabara S.	CSF high-mobility group box 1 is associated with intrathecal inflammation and astrocytic damage in neuromyelitis optica.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	84	517-22	2013

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sonobe Y, Suzumura A	Multiple Sclerosis	Marie-Eve Tremblay	Microglia in health and d	Springer	Milton Keynes	2014	393-412

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jin S, Sonobe Y, Kawano Y, Horiuchi J, Horiuchi H, Cheng Y, Wang Y, Mizuno T, Takeuchi H, Suzumura A.	Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells.	PLoS One.	9(12)	e115981	2014 Dec 23
Wang Y, Jin S, Sonobe Y, Cheng Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawano Y, Horiuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, Suzumura A.	Interleukin-18 induces blood-brain barrier disruption by downregulating Sonic hedgehog in astrocytes.	PLoS One.	9(10)	e110024	2014 Oct 14
Takeuchi H, Suzumura A.	Gap junctions and hemichannels composed of connexins: potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases.	Front Cell Neurosci.	8	189	2014 Sep 2
Doi Y, Takeuchi H, Mizoguchi H, Fukumoto K, Horiuchi H, Jin S, Kawano Y, Horiuchi J, Parajuli B, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A.	Granulocyte-colony stimulating factor attenuates oligomeric amyloid β neurotoxicity by activation of neprilysin.	PLoS One.	9(7)	e103458	2014 Jul 25
Burkovetskaya M, Karpuk N, Xiong J, Bosch M, Boska MD, Takeuchi H, Suzumura A, Kielian T.	Evidence for aberrant astrocyte hemichannel activity in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (JNCL).	PLoS One.	9(4)	e95023	2014 Apr 15

Noda M, Takii K, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Takeuchi H, Mizuno T, Suzumura A.	FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway.	J Neuroinflammation	11	76	2014 Apr 16
Fukumoto K, Mizoguchi H, Takeuchi H, Horiuchi H, Kawanokuchi J, Jin S, Mizuno T, Suzumura A.	Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid β -induced memory impairment.	Behav Brain Res.	268	88-93	2014 Jul 15
Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Wang Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawanokuchi J, Mizuno T, Suzumura A.	Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes.	J Neuroimmunol.	269(1-2)	38-43	2014 Apr 15

研究成果の刊行に関する一覧表

(2012年4月1日～2015年3月31日迄)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

研究成果の刊行に関する一覧表

(2012年4月1日～2015年3月31日迄)

雑誌

御名前：城戸 瑞穂

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, <u>Kido MA</u> , Imoto K, Takano Y, Noda M.	CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury.	Cell Death Dis.	4;	e679	2013
Murata N, Ioi H, Ouchi M, Takao T, Oida H, Aijima R, Yamaza T, <u>Kido</u>	Effect of allergen sensitization on external root resorption.	J Dent Res.	92	641-7.	2013

