

199900564A

厚生省特定疾患対策研究事業
免疫性神経疾患に関する調査研究班

平成 11 年度 研究報告書

Annual Report of the Neuroimmunological Disorders,
Research Committee,
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1999

平成 12 年 3 月

班長 納 光 弘

厚生省特定疾患対策研究事業
免疫性神経疾患に関する調査研究班

平成 11 年度 研究報告書

Annual Report of the Neuroimmunological Disorders,
Research Committee,
The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1999

平成 12 年 3 月

班長 納 光 弘

目次

総括研究報告	1
免疫性神経疾患に関する調査研究班 納 光弘	
1. MS(1)	
1. 多発性硬化症患者 238 人における疫学, 臨床及び MRI データの分析 —小脳病巣出現頻度が若年者で急速に増加しつつある—	9
国立療養所宇多野病院神経内科・臨床研究部 ¹⁾ , 国立療養所西奈良病院神経内科 ²⁾ Qi Hao, 斎田 孝彦 ¹⁾ , 松井 真, 小沢 恭子, 西村 公孝, 小牟礼 修, 小西 哲郎, 斎田 恭子 ²⁾	
2. アトピー性脊髄炎の脊髄病巣の神経病理学的検討と末梢神経病変の合併について	11
九州大学医学部神経内科 吉良 潤一, 堀内 泉, 小副川 学, 三野原元澄, 山崎 賢智, 村井 弘之, 菊池 仁志	
3. 多発性硬化症における臨床病型と免疫病態の関連についての検討	14
東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野 ¹⁾ , 東京都神経科学総合研究所神経病理部門 ²⁾ 藤原 一男 ¹⁾ , 中島 一郎 ¹⁾ , 三須 建郎 ¹⁾ , 小野寺 宏 ¹⁾ , 松本 陽 ²⁾ , 池 映欣 ²⁾ , 糸山 泰人 ¹⁾	
4. 日本人 MS と DRB1 および DPB1 アレルとの関連 —臨床型と性差の関与—	16
北海道大学神経内科 ¹⁾ , 北祐会神経内科病院 ²⁾ , 九州大学神経内科 ³⁾ , 熊本大学免疫識別学 ⁴⁾ 菊地 誠志 ¹⁾ , 深澤 俊行 ²⁾ , 吉良 潤一 ³⁾ , 西村 泰治 ⁴⁾ , 田代 邦雄 ¹⁾	
5. アジア型多発性硬化症におけるミエリン蛋白自己反応性 T 細胞の解析	19
九州大学神経内科 ¹⁾ , 熊本大学免疫識別学 ²⁾ 吉良 潤一 ¹⁾ , 三野原元澄 ^{1,2)} , 堀内 泉 ¹⁾ , 呉 暁牧 ¹⁾ , 山崎 賢智 ¹⁾ , 松下 祥 ²⁾ , 西村 泰治 ²⁾	
6. 多発性硬化症における末梢血リンパ球細胞内サイトカイン解析の意義	22
国立療養所宇多野病院神経内科・臨床研究部 ¹⁾ 松井 真, 王 会雲, 荒谷 信一, 斎田 孝彦 ¹⁾	

II. MS(2)

1. 多発性硬化症におけるビタミンD受容体及びエストロゲン受容体遺伝子多型についての検討 25
北海道大学神経内科¹⁾, 北祐会神経内科病院²⁾
菊地 誠志¹⁾, 新野 正明¹⁾, 深澤 俊行²⁾, 矢部 一郎¹⁾,
田代 邦雄¹⁾
2. 多発性硬化症 NK 細胞, NKT 細胞における killer inhibitory receptor (KIR) 発現解析 28
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部
高橋 和也, 山村 隆
3. 多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーにおける NKT 細胞 Va24J α Q TCR 鎖
発現の差異 31
国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部¹⁾,
国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部²⁾, 京都大学医学部神経内科³⁾
山村 隆¹⁾, Zsolt Illes¹⁾, 田平 武²⁾, 近藤 誉之¹⁾,
岡 伸幸³⁾
4. 多発性硬化症の治療法の開発 34
奈良県立医科大学神経内科
錫村 明生, 菊井 祥二, 吉川 民香, 田丸 司,
中室 卓也

III. MS(3)

1. ヒト IgM による多発性硬化症の治療: Theiler ウイルス実験モデルにおける検討 37
名古屋大学医学部神経内科¹⁾, メイヨークリニック神経内科²⁾, INSERM³⁾
祖父江 元¹⁾, 朝倉 邦彦¹⁾, 河合 邦幸¹⁾, 犬飼 晃¹⁾,
Moses Rodriguez²⁾, Srinivas E. Kaveri³⁾
2. 抗 IL-12 抗体は再発寛解型実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制する 39
信州大学医学部小児科¹⁾, 信州大学医学部第三内科²⁾, 順天堂大学医学部免疫³⁾
市川 元基¹⁾, 高 昌星²⁾, 井上 敦²⁾, 露崎 淳²⁾,
八木田秀雄³⁾
3. CpG 含有 DNA の免疫活性化作用と受身 EAE に対する影響の検討 42
国立精神・神経センター神経研究所
Gyorgy Fazekas, 田平 武

IV. HAM

1. β amyloid precursor protein の発現からみた HAM 脊髄神経軸索病変の検討 45
鹿児島大学医学部第三内科¹⁾, 鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター²⁾
梅原 藤雄¹⁾, 阿部真由美¹⁾, 出雲 周二²⁾, 納 光弘¹⁾

2. HAM 患者末梢血単核球の接着・浸潤に関する分子病理学的検討	47
鹿兒島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター ¹⁾ , 鹿兒島大学医学部医療情報管理学 ²⁾ , 鹿兒島大学医学部第三内科 ³⁾	
出雲 周二 ¹⁾ , 松岡 英二 ¹⁾ , 宇宿功市郎 ²⁾ , 伊佐敷 靖 ¹⁾ , 竹之内徳博 ^{1,3)} , 納 光弘 ³⁾	
3. 一卵性双生児における HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) のウイルス学的, 免疫学的比較検討	49
長崎大学医学部第一内科 ¹⁾ , 国立遺伝学研究所 ²⁾ , 長崎大学細菌学 ³⁾	
中村 龍文 ¹⁾ , 中根 俊成 ¹⁾ , 調 漸 ¹⁾ , 鈴木 善幸 ²⁾ , 五条堀 孝 ²⁾ , 森内 良三 ³⁾ , 片峰 茂 ³⁾	
4. Tax 領域における HTLV-I subtype の存在と HAM 発症のリスクについて	51
鹿兒島大学医学部第三内科	
古川 良尚, 納 光弘	
5. HAM 発症を抑制, または促進する免疫遺伝学的背景	53
鹿兒島大学医学部医療情報管理学 ¹⁾ , 鹿兒島大学医学部第三内科 ²⁾ , 鹿兒島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター ³⁾ , インペリアル大学免疫学 ⁴⁾	
宇宿功市郎 ¹⁾ , ジェラルド・サラザール ²⁾ , 松岡 英二 ²⁾ , 松元 涉 ²⁾ , 児玉 大介 ²⁾ , 竹之内徳博 ²⁾ , 延原 康幸 ²⁾ , 古川 良尚 ²⁾ , 納 光弘 ²⁾ , 出雲 周二 ³⁾ , ケイティ・ジェフェリィ ⁴⁾ , チャールズ・バンナム ⁴⁾	

V. Paraneoplastic syndrome

1. Lambert-Eaton 筋無力症候群におけるトキシン結合阻害型抗電位依存性カルシウムチャンネル 抗体の検討	55
金沢大学医学部神経内科 ¹⁾ , 金沢大学保健管理センター ²⁾ , 金沢西病院脳神経センター ³⁾	
丸田 高広 ¹⁾ , 駒井 清暢 ¹⁾ , 吉川 弘明 ²⁾ , 山田 正仁 ¹⁾ , 高守 正治 ³⁾	
2. LEMS 患者血清のパッシブトランスファーを用いた抗 P/Q 型 VGCC 抗体の生理学的機能の検討 ...	58
国立療養所川棚病院 ¹⁾ , 長崎大学医学部第一内科 ²⁾	
福留 隆泰 ¹⁾ , 本村 政勝 ²⁾ , 渋谷 統壽 ¹⁾ , 松尾 秀徳 ¹⁾	
3. Lambert-Eaton 筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症の発症機序: 剖検小脳の P/Q 型カルシウムチャンネル量の検討	60
長崎大学医学部第一内科 ¹⁾ , 長崎大学医療技術短期大学部 ²⁾ , 春回会長崎北病院 ³⁾	
中村 龍文 ¹⁾ , 本村 政勝 ¹⁾ , 福田 卓 ¹⁾ , 一瀬 克浩 ¹⁾ , 江口 勝美 ¹⁾ , 吉村 俊朗 ²⁾ , 中尾 洋子 ³⁾ , 岩永 圭介 ³⁾ , 辻畑 光宏 ³⁾	

4. 後天性ニューロミオトニア症候群(Isaacs 症候群)における自己抗体の VGKC 障害の 機序に関する研究	62
鹿児島大学医学部第三内科	
有村 公良, 黒野明日嗣, 富満 久教, 渡邊 修, 長堂 竜維, 園田 至人, 納 光弘	
5. 抗 Yo あるいは抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性神経症候群における細胞傷害性 T 細胞活性と 候補ペプチドの同定	65
新潟大学脳研究所神経内科学分野 ¹⁾ , 国立療養所西新潟中央病院神経内科・臨床研究部 ²⁾	
田中 恵子 ¹⁾ , 田中 正美 ²⁾ , 辻 省次 ¹⁾	
6. 傍腫瘍性神経症候群関連神経抗原の転写調節機能の検討	67
金沢医科大学神経内科	
酒井宏一郎, 白川 知泰	
VI. GBS, CIDP (1)	
1. 抗 GD1b 抗体による一次感覚ニューロンの軸索変性	69
東京大学医学部神経内科	
楠 進, 等 誠司, 村山 繁雄, 金澤 一郎, 海田 賢一	
2. IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性 Guillain-Barré 症候群の検討	71
防衛医科大学第三内科 ¹⁾ , 東京大学医学部神経内科 ²⁾	
海田 賢一 ¹⁾ , 楠 進 ²⁾ , 鎌倉 恵子 ¹⁾ , 元吉 和夫 ¹⁾ , 金澤 一郎 ²⁾	
3. 免疫性神経疾患における抗 LM 1 抗体の検討	73
国立精神・神経センター国府台病院神経内科	
吉野 英, 亀井 啓, 浅野 敦子	
4. 軸索型ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立	76
獨協医科大学神経内科 ¹⁾ , 新潟大学脳研究所病理学分野 ²⁾	
結城 伸泰 ¹⁾ , 古賀 道明 ¹⁾ , 小鷹 昌明 ¹⁾ , 田川 由美 ¹⁾ , 薄 敬一郎 ¹⁾ , 平田 幸一 ¹⁾ , 山田 光則 ²⁾ , 林 森太郎 ²⁾ , 高橋 均 ²⁾	
5. 抗 GM 1 抗体の生理学的作用に関する実験的研究	
I. 分子臨床神経生理学的手法を用いた動物実験モデルの作成	79
京都大学神経内科 ¹⁾ , 連合王国・国立神経研究所 ²⁾	
梶 龍兒 ¹⁾ , 浅沼光太郎 ¹⁾ , 高木 恒和 ¹⁾ , 楊 青 ¹⁾ , 幸原 伸夫 ¹⁾ , Hugh Bostock ²⁾ , 柴崎 浩 ¹⁾	

VII. GBS, CIDP (2)

1. ギラン・バレー症候群全国疫学調査
—第二次アンケート調査の結果報告— 83
北里大学東病院神経内科¹⁾, 鹿児島大学医学部第三内科²⁾
斎藤 豊和¹⁾, 有村 公良²⁾, 納 光弘²⁾
2. サイトメガロウイルス感染に伴う Guillain-Barré 症候群における血清・髄液中サイトメガロ
ウイルスの検討 85
北里大学東病院神経内科¹⁾, 東北大学医学部分子診断学²⁾
入江 幸子¹⁾, 斎藤 豊和¹⁾, 金澤 直美¹⁾, 船渡 忠男²⁾
3. P2 蛋白特異 T 細胞を認めた Guillain-Barré 症候群の臨床的特徴とダニ感作との関連性 87
埼玉医科大学神経内科¹⁾, 埼玉県衛生研究所²⁾
野村 恭一¹⁾, 井口 貴子¹⁾, 金子 厚¹⁾, 大野 良三¹⁾,
高岡 正敏²⁾
4. Miller Fisher 症候群では感覚入力障害型の運動失調がみられる 90
千葉大学医学部神経内科
服部 孝道, 朝比奈真由美, 桑原 聡, 森 雅裕,
小河原一恵
5. ギラン・バレー症候群患者血清の BNB モデル透過性に対する効果 93
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学
水澤 英洋, 神田 隆, 山脇 正永, 岩崎 孝之
6. Multifocal motor neuropathy 患者の一部には末梢血 CD16⁺CD57⁻natural killer 細胞
サブセットの増加が認められる 96
榊原白鳳病院神経内科¹⁾, 京都大学医学部神経内科²⁾
水谷江太郎¹⁾, 梶 龍児²⁾, 岡 伸幸²⁾, 松井 大²⁾,
目崎 高広¹⁾, 秋口 一郎²⁾, 柴崎 浩²⁾

VIII. MG

1. 重症筋無力症に対するプレドニゾン併用胸腺摘出術の周術期管理
—術後呼吸不全の予測とその対策— 99
千葉大学医学部神経内科学¹⁾, 千葉大学医学部肺癌研究施設外科²⁾
服部 孝道¹⁾, 斎藤 幸雄²⁾, 藤澤 武彦²⁾, 馬場 雅行²⁾,
吉山 容正¹⁾
2. ヒト胸腺 T 細胞の positive selection のシグナルについて 101
名古屋市立大学第二外科
藤井 義敬, 棚橋 雅幸, 横山 智輝

3. アセチルコリン受容体(AChR)特異的 T 細胞の胸腺内 AChR に対する反応	104
国立療養所川棚病院神経内科 ¹⁾ , 長崎大学第一内科 ²⁾	
松尾 秀徳 ¹⁾ , 後藤 公文 ¹⁾ , 藤下 敏 ¹⁾ , 澁谷 統寿 ¹⁾ , 本村 政勝 ²⁾	

4. アセチルコリン受容体に対する hu-SCID マウスの自己免疫応答の研究	107
金沢大学保健管理センター	
吉川 弘明	

IX. サイトカイン, その他

1. 免疫性神経疾患におけるケモカインの検討	111
東北大学大学院神経内科	
小野寺 宏, 三須 建郎, 藤原 一男, 鈴木 靖士, 田郷 英昭, 中島 一郎, 糸山 泰人	

2. Crow-Fukase 症候群における VEGF の病態に与える影響とその機序について	114
鹿児島大学医学部第三内科	
橋口 照人, 有村 公良, 渡嘉敷 崇, 西垂水 和隆, 渡邊 修, 栄楽 信隆, 納 光弘	

3. Pyruvate kinase M1/M2 peptide は HLA A* 2402 ヒト多発筋炎の原因となる候補ペプチド である	116
新潟大学脳研究所神経内科 ¹⁾ , 国立療養所西新潟中央病院神経内科 ²⁾	
河内 泉 ¹⁾ , 田中 恵子 ¹⁾ , 田中 正美 ²⁾ , 辻 省次 ¹⁾	

4. 橋本脳症の免疫学的検討	119
福井医科大学第二内科	
藤井 明弘, 米田 誠, 栗山 勝	

5. 多因子性神経変性疾患における免疫機序の関与 —リンパ球表面マーカーの検討— (続報)	121
国立療養所宮城病院 ¹⁾ , 東北大学大学院神経内科学分野 ²⁾	
久永 欣哉 ¹⁾ , 浅黄 美沙 ¹⁾ , 糸山 泰人 ²⁾ , 岩崎 祐三 ¹⁾	

研究成果の刊行に関する一覧表	125
----------------------	-----

班構成員名簿	143
--------------	-----

総括研究報告書
免疫性神経疾患に関する調査研究

主任研究者 納 光弘
鹿児島大学医学部第三内科教授

総括研究報告

I 研究の目的

本研究の目的は、本班が研究対象としている多発性硬化症 (MS)、重症筋無力症 (MG)、HAM、免疫性末梢神経障害 (CIDP)、ギランバレー症候群など、Crow-Fukase 症候群、癌などに伴う傍腫瘍性神経症候群、多発性筋炎などの炎症性筋肉病ならびにその他の免疫性神経疾患 (Isaacs 症候群など) について、病因、病態解明、診断基準の設定、治療法の指針と新しい方法の開発、疫学、動物モデルその他の基礎的実験成果の臨床への応用を行い、分子生物学、生物工学、分子免疫学、遺伝子工学の新しい概念と技術を駆使しつつ、班研究としてのグループワークを統合して難病に取り組むことを目標とする。

II 研究成果

本研究班は、新たな構成で平成 8 年度に発足し、3 年単位の 2 期目の初年度で発足後 4 年目にあたる。その平成 11 年度の研究では、極めて大きな成果を上げることができた。特に大きな成果として、1) 本邦の多発性硬化症をアジア型と西洋型の異なる 2 つの疾患としてとらえるべきであることが班のプロジェクト研究でさらに明らかとなったこと、2) 新しい疾患概念として提唱されたアトピー性脊髄炎がさらにその疾患の本態が明らかにされたこと、3) 本研究班で発見された HAM の病態の解明が大きく前進し、治療への展望がさらに開けてきたこと、4) 重症筋無力症ならびに Lambert-Eaton 筋無力症候群の病態と治療の研究がさらに進展したこと、5) Isaacs 症候群と抗 K⁺チャネル抗体の関連が明らかにされたこと、6) Crow-Fukase 症候群の病態における VEGF の役割がさらに明らかにされたこと、7) Guillain-Barré 症候群や CIDP における抗ガングリオシド抗体の役割がさらに深く明らかにされ、動物実験による裏付けが進んだことが上げられるが、この他にも多くの大きな成果が得られたので、それらの詳細について以下に述べる。

多発性硬化症 (MS)

多発性硬化症性 multiple sclerosis (MS) は中枢神経系の脱髄疾患で、未だ原因は特定されておらず、特異的治療法もない。病巣は炎症性であるが局所にウイルス等の微生物は不在であり、ミエリン抗原に対する自己免疫機序の可能性が最も高い。その発症には遺伝因子の関与があり、中でも主要組織適合複合体 (MHC) クラス II 抗原との相関が示されている。欧米白人では HLA DRw2 中でも HLA DRB1*1501 との相関が明らかである。本邦の MS は大脳に主として病巣をもつ欧米型と視神経脊髄に主として病巣をもつアジア型に分類され、欧米型 MS では HLA DPB1*0501 との相関が少数例について示されていた。今年度の研究で北海道大学の菊池班員と九州大学の吉良班員は見事な共同研究を行ない、より多数の症例についてこのことを確認した。その結果、アジア型 MS では DPB1*0501 と相関することが一層確実となった ($P < 0.007$, Odds 比 9.48)。また、DPB1*0301 は抵抗性因子である可能性も示された。これはこの研究班から世界に発信できる価値ある研究成果の一つである。今後 DPB1*0501 分子に結合するペプチドの解析から原因物質の解明が行なわれるであろう。

一方、臨床病型の変化も明らかであることが齋田班員によって明らかにされた。即ち、従来我国の MS は視神経脊髄型が多いとされてきたが、近年小脳病変をもつ若者が急増しており、相対的に視神経脊髄型は減少している。1920 年代生まれの MS 患者では視神経脊髄型が 88% を占めていたものが、1970 年代生まれの患者では 6% と激減している。このことは環境因子の変化を示している。環境改善による感染因子の変化、欧米型食生活、ストレス社会などの影響があるものと考えられる。

環境変化はアレルギー疾患、中でもアトピー性皮膚炎の増加をもたらしている。九州大学の吉良班員はアトピー性皮膚炎患者の中に脊髄炎症状を示すものを見出し、アトピー性脊髄炎という新しい疾患概念を示した。しかし、剖検例の欠如の為、その

本態は明らかではなかった。今回、脊髄腫瘍が疑われ生検が行なわれた2症例の病理組織所見が示された。両側ともヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ特異的 IgE が高値で、アトピー性脊髄炎として矛盾はないが、1例はアトピー性疾患の既往はなかった。生検組織は好酸球浸潤を主とする血管炎あるいは血管周囲炎の所見を示した。このような血管炎を示し喘息を伴う症例は Churg-Strauss 症候群と呼ばれるが、本症はこれらの一連の疾患のスペクトルに入る疾患と考えられる。その意味では Churg-Strauss 症候群や結節性多発動脈周囲炎でもダニ特異的 IgE の検討が必要かもしれない。

MS の免疫病態の解析も大分進歩した。東北大の糸山班員は MS 再発時の髄液細胞に表出されるケモカイン受容体を解析した。その結果 CXCR3 及び CCR5 陽性 CD4 陽性細胞の増加を見出し、中枢神経病変が Th1 系細胞によりひきおこされるとする従来の仮説を指示する結果を得た。また、九州大学の吉良班員は視神経脊髄型 MS 患者から多数のミエリン抗原反応性 T 細胞株を樹立し解析した。その結果、視神経脊髄型 MS ではミエリン・オリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) に反応する T 細胞が全例で見出されたのに対し、ミエリン塩基性蛋白 (MBP) やプロテオリピッド蛋白反応性 T 細胞株の頻度は低いことが分かった。その中から DPB1*0501 分子拘束性 MBP 反応性 T 細胞クローンが樹立された。今後このクローンをを用いて DPB1*0501 結合分子を同定することが期待される。

菊池班員らは MS 患者 77 人でエストロジェン受容体遺伝子 (ERG) の PCR-RFLP 解析をし、遺伝子多型を検討した。XbaI 多型における Xx を有することがエストロジェン効果を減弱させることが知られているが、エストロジェン濃度が低い男性患者において、Xx を有することが MS 発症の若年化に有意に関係すると報告した。出産後に MS の初発や再発が多いこととの関連から注目される。

実験的自己免疫性脳炎では NK 細胞が疾患抑制的に働く調節細胞として重要であるが、山村班員らは MS 患者で NKT 細胞を主に反映する CD3 陽性細胞で NK 活性抑制性レセプターの KIR3DL1, KIR2DL2 の mRNA 発現低下を発見した。蛋白レベルでの差は見られていないが、さらに詳細な機序の解明が期待される。

山村班員らは先に MS 寛解期患者末梢血で NKT 細胞 (Va24JaQ TCR 鎖) が検出できず、憎悪期では 26% で検出したと報告した。本年度は、MS と類似の自己免疫機序が推定されている慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) では末梢血で NKT 細胞が 6 例全例で、その他神経疾患でも高率に検出されたと報告した。一方、NKT 細胞は MS 患者の剖検脳組織では 25 例中 1 例でのみ検出され、また他の末梢神経障害では検出しなかったが、一方、CIDP 患者の末梢神経組織では 10 例中 6 例検出された。MS と CIDP

で NKT 細胞の動態に差があり、その減少が MS の特徴の一つであると報告した。

錫村班員らは cAMP 合成酵素の adenylyl cyclase が PDEI と協調性に働きその活性を高める事を報告した。また 3 種類の PDEI の組み合わせによる MS 治療法開発の可能性を追求しているが、医師主体による MS の治療研究は困難であると報告した。

名古屋大学神経内科の祖父江班員らは、Theiler ウイルスによるマウスの脱髄炎モデルに、ヒト IgM を投与し、in vivo で髄鞘再生が促進されることを見出した。ヒト IgG では有意な促進効果はみられなかったことから、IgM クラスの抗体が重要とした。このヒト IgM は Theiler ウイルス由来蛋白とは、Western blot 法、ELISA 法にて反応しなかった。一方、このヒト IgM は免疫染色にてラット培養オリゴデンドログリア表面を染色した。したがって、ヒト IgM の中には髄鞘再生を促進する自然抗体があると結論している。本研究は IgG より IgM が MS の治療において、髄鞘再生促進という点でより有用である可能性を示した価値あるものである。しかし、現段階では IgM が in vivo では種々の免疫学的プロセスを介して、または破壊された髄鞘の処理を促進することにより、結果的に髄鞘再生を促す可能性が残されている。またヒト IgM がラットオリゴデンドログリアの何と反応しているか全く不明であり、今後解決せねばならない課題が多く残されている。

信州大学第三内科の高班員らは、myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) peptide 35-55 で NOD マウスを感作することにより誘導した慢性再発寛解型の experimental allergic encephalomyelitis (EAE) モデルで、抗 IL-12 抗体を投与し、EAE 症状が抑制されることを報告した。抗 IL-12 抗体により、MOG35-55 反応性 T 細胞の誘導が阻止されることで、EAE の発症が投与終了後も長期間に渡って抑制される。IL-12 は Th1 細胞を誘導するが、このプロセスが抗 IL-12 抗体により阻止されたと考えられる。ヒトの MS では既に髄鞘特異的 T 細胞は誘導されていることから、今後は induction phase ではなく発症後の再発や進行を阻止できるか、effector phase での作用を検証することが必要であろう。また抗 IL-12 抗体により抗原非特異的に全般的に Th1 細胞が抑制されるので、ヒトへの応用はかなり制約されると予想される。

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部の田平班員らは、PLP による EAE の誘導における CpG-containing oligopeptide (CpG-ODN) の作用を研究している。細菌由来 DNA は CpG を多く含む。CpG-ODN は一般に Th1 細胞を誘導する。彼らは SJL/J マウスを PLP136-150 で感作後 10 日目に脾・リンパ節細胞を in vitro で各種抗原で再刺激する系で調べた。CpG-ODN のみを加えた場合、B 細胞に CD25、CD69 などの活性化マーカーや B7-1、B7-2 が誘導された。PLP で in vitro

再刺激した場合、IFN γ の産生が誘導されたが、CpG-ODN では IL-10 が選択的に誘導された。以上より、彼らは priming に用いた抗原非存在下では CpG-ODN は、B 細胞を直接刺激し、活性化させること、IL-10 を誘導し Th1 型の免疫応答が抑えられる可能性があることを指摘している。しかし、この系では B 細胞を除去した系で、どうなるか調べられておらず、CpG-ODN の標的細胞が定められていない。

抗 IL-12 抗体を用いた EAE の modification は類似の研究は既に多い。CpG-ODN やヒト IgM を用いた研究は、比較的ユニークといえる。IgM の髄鞘再生作用の研究は Mayo clinic の Dr Rodriguez のラボで精力的に進められており、今後いかに独自の研究を展開できるかが鍵である。CpG-ODN は、いくつかの実験系での報告はあるが、EAE で in vivo で治療に用いた報告はないので、in vivo での EAE 治療に使える系が工夫されれば、有用な可能性がある。

HAM

HAM の研究は今年も発症病態の解明・発症要因に関して着実な研究が展開され、重要な知見が新たに加わった。

HAM の病態については、その炎症病変の解析が精力的にすすめられてきたが、症状は脊髄錐体路を主とする側索の神経組織変性に起因する。しかし、その機序についてはまだ不明の部分が多い。梅原ら（納班長）は fast axonal transport の障害を反映する β -amyloid precursor Protein(β APP)の免疫組織化学染色にて、HAM 剖検脊髄組織を検索した。その結果、 β APP 陽性線維は活動性の炎症病変部位にクラスターをなして認められ、有髄線維の軸索が染色された。炎症細胞浸潤の近傍、特に活性化マクロファージ・ミクログリアと関連してみられたが、一見病変がみられない後索・前索にも散見され、一方、長期経過例でも一部の症例で陽性線維のクラスターが認められ、必ずしも炎症細胞浸潤を伴っていなかった。本研究は HAM における軸索障害について詳細に検討した初めてののもので、今後、軸索傷害の他の指標での検索結果との比較により、 β APP 染色陽性の意味を明らかにしていく必要がある。また、髄鞘傷害との関連、傷害を引き起こすエフェクターの検索など、新たな研究の発展が期待される。一方、松岡ら（出雲班員）は HAM の炎症細胞浸潤の分子機構に注目し、リンパ球と血管壁との接着に重要な VLA-4、細胞の移動能に関与する Rho ファミリー蛋白について、末梢血リンパ球での発現を検索した。HAM 患者では VLA-4 を構成する α 4 分子の発現が高く、150D から 80D と 70D への cleavage が亢進していること、Rho 蛋白のうち、Rac2 の発現が高率に認められることを見いだした。昨年度報告の CD44 分子

の v6 variant の特徴とあわせ、脊髄病巣局所に炎症細胞が浸潤していく分子機構の一部が明らかになった。このような分子の特徴は HTLV-I 感染 T 細胞の存在と深く関わっていると考えられるが、感染細胞内で HTLV-I 遺伝子発現との関連、分子の機能との関係、また、これらの分子に対応する組織側因子の特徴も明らかにする必要があり。これらの研究により、脊髄局所のミクロ環境下で起こる HAM の病変形成過程の全体像が明らかになることが期待される。

HAM は HTLV-I 感染者の一部にしか発症せず、HAM 発症のリスクとなる遺伝的背景、ウイルスの特徴など、いくつかの要因が議論されている。中村班員らは一卵性双生児の一方に HAM が発症し、兄も HAM 発症者である非常に貴重な家系について詳細に解析した。遺伝背景的には、HAM 発症者は母親由来の HLA ハプロタイプは異なっているが、父親由来の HLA(B55,Cw1,DR4,DQ4)を共通に持っており、この HLA が HAM の発症に関わっていることが窺われる。一方、双生児の非発症キャリアーでは、当然、遺伝的背景は全く同様であるが、HTLV-I tax 遺伝子の解析で発症者での ATK-1 type とは異なっていた。HTLV-I provirus 量や Dn/Ds ratio は HAM 患者で高く、これまでの報告と一致していた。これらの結果より、遺伝背景とウイルスサブタイプの組み合わせが provirus 量の増加と免疫学的選択圧の増加という状態を引き起こし、HAM 発症につながっていると考えられた。

古川ら（納班長）は鹿児島地区在住の無症候性キャリアー、HAM 患者、ATL 患者の多数例について tax の塩基配列を解析し、4 つの変異点を共通に持つ HTLV-I の新しいサブタイプを見いだした。このサブタイプは LTR 領域で分類する Cosmopolitan A に属しており、HAM、ATL、健康キャリアーに共通にみとめられ、疾患特異性はなかったが、HAM で有意差を持って多くみられた。新たな HAM 発症のリスクファクターと考えられ、中村らの報告した一卵性双生児の発症者と非発症者にみられたウイルスの差との関連も窺われる。また、この tax 遺伝子の変異が個々の突然変異としてではなく、HTLV-I のサブタイプとして存在していることは、これまで報告されている世界の HTLV-I 蔓延地域における HAM の発症頻度の違いを、そこに蔓延しているウイルスのサブタイプの違いで説明できる可能性を示している。

一方、宇宿班員の報告は HAM 発症のリスクについて免疫遺伝学的背景の違いから検索したもので、HAM、及び健康キャリアーそれぞれ 200 名を越える検体数で HLA タイピングと provirus 定量を行った。その結果、class I の解析では HAM 患者では HLA-A*02 を保有する比率が健康キャリアーより有意に低く、HLA-A*02 を

保有することで HAM の発症を 28%抑制していることが示された。Class II の解析では HLA-DRB1*0101 の保有者頻度が HAM 患者群で有意に高く、新たな HAM 発症促進因子と考えられた。この発症促進効果は HLA-A*02 を保有しない群でより強くみられた。Provirus 量との関連では HLA-A*02 保有者では provirus 量を下げることにより HAM 発症のリスクを下げている、HLA-DRB1*0101 の保有者では低いウイルス量でも発症につながっていた。

これら HAM の発症リスクについての一連の研究が示すことは、HTLV-I 感染に加えて、複数の内的・外的要因が複雑に関連して HAM 発症に至るということで、個々の感染者でそれぞれ異なった、まだ不明の要因の存在が想定される。これまでに明らかとなった発症促進因子をすべて持たない HAM 患者の群、逆にすべてを持ちながら発症に至らないキャリアー群の検索も重要と思われる。

ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎

Guillain-Barré syndrome (GBS) の実験モデルとして末梢神経髄鞘の P2 蛋白や galactocerebroside を抗原とする実験的アレルギー性神経炎がある。同様に自己免疫性ニューロパチーに関連するものとしてガングリオシド (GGD) の画分である GD1b が感覚神経障害を惹起する抗原となり得ることが楠班員らにより指摘されてきた (1996)。後根神経節の一次感覚ニューロンに局在する GD1b を免に免役して実験的に感覚性失調性ニューロパチー (GD1b-SAN) を作成し、GGD を抗原とする免疫反応により発症させた初めての実験的神経炎である。血清抗 GD1b 抗体価も上昇し、末梢神経の病理像は脊髄後索へ突起を伸展する一次感覚ニューロンの軸索変性である。本年度は抗 GD1b 抗体の血清を用いて passive transfer が可能か否かを検討した。4羽の家兎に FCA と keyholelimpet hemocyanin (KLH) を皮下注射後、2週間後から 14回にわたり、GD1b-SAN を発症した家兎の血清を静脈内に投与し、51日目に末梢神経組織像を検討した。GD1b を抗原として得られた GD1b-SAN と同様の病理所見が末梢神経にみられた。GD1b により感作されたリンパ球の関与ではなく、抗 GD1b 抗体により規定されたことを明らかにした。GD1b 陽性細胞へ抗体が結合したのち、補体活性、マクロファージの進入等が起こり、軸索変性が惹起されるとしているが、まだ強力な追試報告がなく、さらに検討を要する問題が残っている。IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体を有する症例は純粋な遠位優位の筋力低下を呈する特徴を有するとの報告がなされた。一方、IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体のみを有し、IgG 抗体を有さない例では臨床像が異なり、①顔面神経麻痺、②四肢の感覚障害が目立ち、③脱髄型の電気生理学的特徴を有し、④IgM 抗 GM2 抗体を高頻度に伴

うことを指摘した。この臨床像は Irie 等の指摘した cytomegalovirus (CMV) 感染後の GBS とほぼ同じ臨床像をとるものである。楠班員らは IgG と IgM の抗 GalNAc-GD1a 抗体の陽性、陰性例の GBS と先行感染に CMV 群と消化器感染群との組み合わせで検討した。CMV 感染が先行感染とする GBS で①～④を有する頻度がより著明であることを明らかにした。CMV 感染後は GM2 に高い親和性を持つ抗体の産生に関連し、この抗体は感覚障害ならびに顔面神経を含む脳神経障害に関与していることを改めて確認した。まだ本症例での末梢神経病理像が明らかになっておらず、電気生理学的な脱髄を確認する必要がある。髄鞘に含まれ抗原性を有するものに PO, P2, MAG があり、近年 LM1 についても注目されつつある。Yako らは GBS, Miller-Fisher 症候群 (MFS) の 5% に抗 LM1 抗体が存在することを報告している。吉野班員らは GBS83 例を含む 300 例で抗 LM1 抗体を検討し、GBS では 3%、MFS は 11% であった。GQ1b 抗体陰性の MFS で 4 例中 3 例に抗 LM1 抗体が認められており、補助診断としてマーカーの可能性を指摘したが、今後 IgG, IgM 抗体の検討、LM1 の局在を検討することが重要となる。結城班員らは軸索型 GBS のモデル動物の樹立を検討した。ウシ脳 GGD (GM1 21%) を皮下、腹腔へ FCA, KLH とともに 3 週に 1 回感作を繰り返し、初回感作後 5~11 週で運動麻痺がウサギに発症した。発症ウサギの血漿 IgG が認識する分子が GM1 であることを確認し、病理像も軸索変性であった。GBS では血清抗 GM1 抗体の陽性率は約 30% であり、C. jejuni 感染を先行感染とする例が多いことは明らかであるが、免疫原としても、標的抗原としても GM1 が重要な分子であることをこの実験からさらに明らかにした。しかしながら多くの研究者が同様な実験を行い、同様なモデルの樹立に成功しておらず、さらなる検討が要求される。抗 GM1 抗体などの液性因子の生理学的活性について開発した生理学的臨床検査法を用いての検討が可能とする報告が梶班員らよりなされた。次回により詳細な報告が行われることを期待したい。これらの臨床、研究は世界のトップレベルにあることが示された。

わが国の Guillain-Barré 症候群 (GBS) についての全国規模の十分な疫学調査は従来なく、新しい概念としての軸索型の比率も明らかではなかった。斎藤班員は GBS についての全国疫学調査の第二次アンケート調査の結果を報告した。わが国における GBS の年間発症率は、人口 10 万人あたり 1.15 と推定された。電気生理学的には脱髄型が 57.6%、軸索型が 18.5% であり、軸索型の比率は西欧と中国の間であることが確かめられた。治療法としては血漿交換療法が選択されることが多かった。今後保険適応の問題が解決されると免疫グロブリン大量療法の高頻度が増す可能性もある。今回の報告は GBS の全国規模の疫学調査として極めて重要なものであり、今後のわが国における GBS の臨床研究の基礎となるものと考えられる。

また斎藤班員は従来からサイトメガロウイルス感染に伴う GBS(CMV-GBS)と抗 GM2 抗体の関連を報告してきたが、今回は CMV-GBS の発症機序の解明のため、患者の血清および髄液中の CMV-DNA を PCR により検討した。その結果患者血清および髄液中には CMV-DNA は検出されず、CMV-GBS の発症機序として CMV の直接感染は否定的で、免疫学的機序による可能性が強いと考えられた。

大野班員は実験的自己免疫性末梢神経炎(EAN)の抗原である P2 蛋白とダニ抗原とのアミノ酸配列の相同性を報告していたが、今回は P2 に対する特異感作 T 細胞(P2 細胞)の出現を認めた GBS の臨床的特徴を検討し、P2 細胞の出現とダニに対する抗体との関連についてしらべた。P2 細胞は検討した GBS の 50%にみられ、陽性例は上気道炎後で感覚障害(とくに深部感覚障害)を伴うことが多く、電気生理学的には脱髄型の障害を示した。また P2 細胞陽性例では抗ダニ抗体のみられる頻度が高く、P2 細胞の出現にダニに対する免疫反応の関与が示唆された。

Miller Fisher 症候群(MFS)の三徴のひとつである運動失調の責任病巣については、従来から末梢神経か小脳などの中枢神経かについて議論になってきた。服部班員は MFS における運動失調の責任病巣を解明する目的で、姿勢動揺分析、体性感覚誘発電位、H-reflex 検査を行い、MFS 患者と小脳性および感覚障害性失調の患者の検査結果を比較検討した。その結果 MFS の運動失調は固有感覚入力の特異的な形の障害によると考えられる所見を得た。グループ 1a ニューロンの選択的な障害による可能性が示唆される。抗 GQ1b IgG 抗体は MFS に特異的な因子であるが、抗 GQ1b モノクローナル抗体によりヒト後根神経節の少数のニューロンが特異的に染色されることが報告されている。GQ1b 抗原の局在と今回の結果を考え合わせるにより、MFS に特有な運動失調の病態解明が進むことが期待される。

GBS では血液神経関門(BNB)の破壊がおこることが病態形成において重要と考えられる。水澤班員のグループは従来からウシ末梢神経神経内膜微血管内皮細胞を用いた BNB モデルを作成していたが、今回は GBS 急性期患者血清が BNB モデルの透過性を亢進させることを報告した。この透過性の亢進は血漿交換後には低下し、急性期を過ぎると正常化することがわかった。GBS 血中には各種のサイトカインや抗ガングリオシド抗体をはじめとする抗体などの液性因子が上昇する。BNB の透過性を亢進させる因子が何であるかを同定することは、新たな治療法の開発につながる可能性がある。

梶班員は各種神経疾患患者末梢血中の CD16⁺CD57⁺NK 細胞

サブセットの比率を検討し、multifocal motor neuropathy (MMN)の一部の症例でその増加を認めて、MMN の病態において同 NK 細胞サブセットの関与の可能性があることを指摘した。MMN ではステロイド治療や血漿交換療法が効果を示さず、免疫グロブリン大量療法とサイクロフォスファミドが有効であるが同 NK 細胞サブセットの病態への関与がそのことに関係しているかも知れない。

GBS および CIDP については、従来の研究を進展させたもの、および新たな視点からの研究についての成果が発表された。さらに引き続き originality の高い研究がすすめられていくことが期待される。

重症筋無力症 (MG)

千葉大学 服部班員は MG の臨床なかでも治療に関わる研究を報告した。この研究は重症筋無力症の治療的目で行われる胸腺摘出術後に人工呼吸管理が必要な症例の割合とその予防に関して検討したものである。胸腺摘出を行った 131 例中 10.7%に人工呼吸の必要性があったと述べ、その予防には術前の重症筋無力症の重症度管理が特に重要であることを指摘した。

これまで重症筋無力症の胸腺で single positive T 細胞が増加していることが指摘されているが、名古屋市立大学の藤井班員はより基礎的な立場からどのような刺激で double positive T 細胞が single positive T 細胞に変化することをまず明らかにしたいという目的で研究した。既にマウスのモデルでは分化させる刺激薬として PMA と ionomycin の組み合わせで double positive cell が CD4⁺T 細胞に分化することが明らかにされている。この方法論に従って人の正常小児胸腺細胞を同様の方法で刺激したところ CD4⁺T 細胞ではなく CD8⁺T細胞の分化が起こったことを報告した。

重症筋無力症の胸腺細胞内で起こっていると考えられる T 細胞と B細胞の interaction から抗 AChR 抗体が産生させる機序を明らかにしようとする研究が行われ、川棚病院の松尾班員は以前から AChR 抗原で感作された T 細胞ラインはラット passive transfer をすると胸腺内へ浸潤することを明らかにした。今回はその浸潤した T 細胞が胸腺の細胞と実際に反応して活性化されるかどうかを調べた結果、ヒトの AchR α -subunit の残基番号 128~142 により感作された T 細胞ラインのみが外来抗原の添加なしにラットの胸腺細胞と増殖反応を起こすことを示した。これにより AchR 特異的 T 細胞は胸腺内でその外来抗原の存在なしに胸腺の構成細胞により活性化される可能性が示された。

金沢大学の吉川班員は SCID マウスを用いてそれに MG 胸腺細胞あるいは正常人末梢血リンパ球を注入することにより、AchR 抗体の産生を調べた。その結果、MG 胸腺細胞はヒト AchR α 1-subunit の残基番号1~210 の抗原刺激によってのみヒトの AchR 抗原に反応する抗体を作成することを示した。コントロールとして正常のヒト末梢血を SCID に加えた場合にはこのような特異的な抗体が作成できないので、MG 胸腺細胞には MG 発症に重要な抗 AchR 抗体産生に関与する細胞成分を含んでいることが示唆された。

Paraneoplastic syndrome

Lambert-Eaton 筋無力症候群(LEMS)

吉川班員は、本症候群における P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル(VGCC)に対する抗体の測定に関して、結合型抗体を用いないフィルター濾過法による新しい阻害型抗体測定法を開発した。その結果、LEMS 患者 20 名中 9 例で陽性であったが、結合型抗体は全例で陽性であり、両抗体陽性者でも両抗体価に相関はなかった。また陽性率は低いと理論的にはより効率がよい濾過法にて測定可能であることを示すとともに、LEMS における自己抗体の多様性をも示唆しており今後の発展が期待される。

渋谷班員は、LEMS 患者ならびに患者血清を受動的にトランスファーしたマウスの電気生理学的検索を行い抗 VGCC 抗体の生理機能を検討した。その結果、患者の抗 VGCC 抗体陽性率は低頻度連続神経刺激筋電図検査で漸減減少を示す例で高く、漸減パターンは二相性の重症筋無力症と異なり単相性で単一指数関数曲線に当てはまった。マウスへのトランスファーは抗 VGCC 抗体が陰性でも成立したが、静注後 1~2 日で作製した横隔膜神経筋標本を用いた低頻度連続神経刺激における EPP 振幅の漸減パターンは抗 VGCC 抗体陽性例において単相性で単一指数関数曲線に合致していた。このことは LEMS では重症筋無力症と異なり、抗 VGCC 抗体が低頻度連続刺激による神経終末からのクオラム放出増加を阻害するように作用していることを示唆しており、LEMS の病態生理の理解をさらに発展させた。

中村班員は、LEMS の約 10%に合併する傍腫瘍性小脳変性症に関して 3 例の剖検例を用いて小脳の VGCC の定量を行った。まず剖検小脳組織からジギトニンで VGCC を抽出し、 ^{125}I でラベルした ω コノトキシン MVIIC と結合させフィルターにてその放射活性を測定したところ、患者小脳では VGCC 量が約 54~65 fmol/mg と正常対照の平均約 298 fmol/mg に比して著明に減少しており、オートラジオグラフィーではとくに小脳分子層で放射活性の低下がみられた。通常の神経病理学的検索ではあまり著明な形態的变化はみられなかったことから、

この VGCC 量低下による機能障害が症状の発現に寄与している可能性がある。すなわち、小脳変性の機構としては LEMS そのものと同様に Ca チャンネルを標的とする自己免疫反応が関与しているものと思われ、今後この VGCC 量低下の機序が自己抗体そのものによるか、あるいは T 細胞を介するかなどさらに詳細なメカニズムの解明が進むものと期待される。

後天性ニューロミオトニア症候群(Isaacs 症候群)

有村班員は、後天性ニューロミオトニア症候群(Isaacs 症候群)における自己抗体が電位依存性 K チャンネル(VGKC)を障害する機序について研究を進めた。まず、3 例の患者血清からカラムを用いて免疫グロブリン分画を精製し K 電流の抑制効果にて判定したところ、2 例で IgG に、1 例で IgM に効果を認め、治療上も血漿交換療法の優位性が示された。1 例では血漿交換前後や濃度変化による IgG の効果の比較を行い、患者 IgG は濃度依存性に K 電流を抑制効果することを明らかにした。さらに 4 例の患者血清から免疫グロブリンを精製し、F(ab)₂、Fab、Fc フラグメントにして検索すると F(ab)₂ へのみ抑制効果を認めた。この知見は、Fab の単なる結合のみではなくチャンネルの分解促進などの機序を介して作用しているのではないかという仮説を示唆しており重要である。

抗 Yo 抗体関連

田中班員は、HLA A*2402 遺伝子を組み込んだトランスフェクタントを用いて抗 Yo 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症 3 例中 2 例にてペプチド"AYRARALEL"に対する細胞障害性 T 細胞(CTL)活性を見出した。さらに、HLA A24 をもたない HLA A2 陽性患者でも同一ペプチドに対して同様に CTL 活性が認められ、抗 Hu 抗体陽性患者では 2 種類のうち 1 種類のペプチドに対して CTL 活性が認められている。本研究は、抗 Yo 抗体あるいは抗 Hu 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症において CTL がその発症機序に係わっていることを示しており、これらの抗体陽性患者における細胞障害機序を考える上で重要である。

酒井班員は、Yo 抗体が認識する傍腫瘍性神経症候群関連抗原である pcd-17 蛋白について転写調節機能の検討を行った。まず、pcd-17 cDNA を転写因子の結合コンセンサス配列を含む firefly luciferase レポーター遺伝子を含むプラスミドとともに COS-1 細胞へ導入すると内因性の NF- κ B の転写活性が有意に抑制された。さらに、TNF- α や IL-1 β を培地に添加して活性化された NF- κ B の転写活性も pcd-17 cDNA の導入により抑制されることが判明した。以上より、PCD-17 蛋白は transcriptional activator であると同時に転写抑制作用を有する transrepressor であることが明らかとされており今後の発展が期待される。

サイトカイン、その他

糸山班員は免疫性神経疾患、特に多発性硬化症(MS)の発症機序におけるケモカインの役割を明らかにするために、患者血清、髄液中のケモカインとその受容体陽性細胞について検討した。この結果、MS患者血清中の IL-8 は対照群と差異を認めないが、eotaxin 濃度が発症 1 ヶ月以内でステロイド治療後の症例で、有意に高いことが示され、機序は不明であるが、好中球の遊走に関与するケモカインが上昇しているという興味深い成績を示した。疾患対照として好酸球の増加する Churg-Strauss 症候群を検査しているが、血清 eotaxin 濃度は正常の 2 倍程度の増加であり、本症候群の好酸球増多における eotaxin の役割の低い可能性を指摘した。ケモカインの受容体陽性細胞の検討では、MS 患者髄液中で活性化型 T 細胞特に Th1 細胞のマーカーである CXCR3 と CCR5 陽性細胞の比率が高いことを示し、MS が Th1 優位の病態であること再確認した。

有村班員は昨年度までに Crow-Fukase 症候群の血清中の vascular endothelial growth factor (VEGF)濃度が著明に高値であることを示し、VEGF が浮腫、多発神経炎、皮膚症状など多彩な臨床症状を引き起こしている可能性を示した。本年度は、Crow-Fukase 症候群における VEGF の関与についてさらなる検討を加えた。その結果、臨床的確診例では全例血清 VEGF が高値であること、しかもその血清 VEGF の由来は血小板に store されたもので、血小板の活性化(凝集など)により局所で放出されることを示した。この成績は今後本疾患の治療戦略として、抗血小板療法が有効である可能性を示している。また、本症候群の DIC の際には血小板とともに血清 VEGF は低下するが、血小板 1 個あたりの VEGF 量はむしろ増加していることも示した。これは血小板消費と同時に多量の VEGF が消費された可能性を示しており、本症候群で VEGF が高値であるとの上記結論とは矛盾しない。

田中班員は、多発筋炎は細胞傷害性 T 細胞をエフェクターとする細胞性免疫による病態であるとの立場に立ちいくつかの実験的根拠を報告してきた。今回は、MHC クラス I 拘束性の細胞傷害性 T 細胞を誘導するマウスの筋炎モデルの作成を試みこれに成功した。彼らはヒトの多発性筋炎患者に HLA-A24 陽性者が多いことに着目し、A-24 と同様の結合モチーフをもつマウスの H-2K^d に結合するペプチドを合成し、これを直接免疫するのではなく、樹状細胞に取り込ませてマウスに投与した。これにより、dハプロタイプの Balb/c マウスには組織学的に筋炎が作成され、末梢血中には細胞傷害性 T 細胞も誘導されたのに対し、対照としてもちいた C57BL/6 マウスに筋炎は誘導されなかった。

栗山班員は橋本脳症の 2 例を呈示し、この 2 例にヒトの脳ホモジネートの 48 Kd、60 Kd、79 Kd に結合する抗体があること

を示した。橋本脳症がステロイドで劇的に改善することから、この脳症の発症機序に、抗体が関与する免疫学的機序が強く示唆された。このうち一部の標的抗原の候補として Na-K ATP Pump があげられた。今後この抗体の認識する抗原の同定、同症例の蓄積と自己抗体の存在の確認により、新しい免疫性神経疾患の確立される可能性があり、その本態の解明のために全班員が協力して進めていく必要があると思われた。

久永班員は多因子性神経変性疾患とくにパーキンソン病患者の末梢血リンパ球の表面マーカーを測定し、正常対照や疾患対照に比してパーキンソン病では CD4CD8 double positive 特に CD8 を弱く表現している CD4+CD8 dull の分画が優位に高値であることを示した。この意義付けは現時点では不明であり、これが神経変性の本態に関与するものか否かは今後の検討を要するが、パーキンソン患者の末梢血 T 細胞の分化過程に何らかの障害があることを示唆しており、今後検討していく必要があると考えられた。

多発性硬化症患者238人における疫学、臨床及びMRIデータの分析

----小脳病巣出現頻度が若年者で急速に増加しつつある----

Qi Hao 斎田孝彦¹ 松井 真 小沢恭子 西村公孝 小牟礼修 小西哲郎 斎田恭子²

目的

東北アジア人の多発性硬化症(MS)に特徴的に多いとされてきた視神経脊髄型の割合が日本で減少しているとの報告がある^{1,2}。しかし、報告により視神経脊髄型の頻度にかかなりの差が見られる。「軽微の脳幹症状」のある症例を加えるか否かなど視神経脊髄型の診断基準にも曖昧さや差がある。また、特にMRIの開発以前には、視神経と脊髄の病変を示唆する症例でMSを疑い大学病院に紹介したり診断をより容易に下したりするバイアスが存在し、またMRI導入が診断に影響を与えた可能性も否定し難い。観察期間が短い場合は病巣数が少なく、長期になれば脳など多部位の症状が出現し古典型(classical or Charcot type)に移行するチャンスも増加し、病型頻度の算定に影響する事も考えられる。従って、長期観察された多数例で、客観性のあるデータを用い、出来るだけ明確な基準による検討が望まれる。

本研究では長期観察がなされたMS患者238例を対象に、臨床及びMRIデータから病巣分布を分析し、患者の出生年や発症年による変化を検討した。

対象・方法

我々が本院で1979年より99年の20年間に診療し、二年間以上観察しているclinically definite MS患者238人で、神経学所見あるいは脳MRI上の病巣部位の出現頻度と経年変化を分析した。1.5teslaMRI機器で5mm厚の連続sliceのaxial像により観察した。

患者は1956年～97年に発症し、発症年齢は2歳～69歳、平均発症年齢は30.3歳。平均罹病期間は11.2年。男73名、女165名で、男女比は1:2.3。

結果

(1)MRI病巣出現頻度の出生年による変遷

MRI小脳半球病巣の出現頻度は、1930年代生まれの

る($p=0.0017$)(図1)。MRI小脳脚病巣の出現頻度も有意12%から1970年代生まれの55%へと著明に増加している。脳幹病巣は1970年代生まれ以降で増加が認められる。一方、MRIでの大脳病巣の出現頻度は出生年代別で有意な変化を認めなかった。

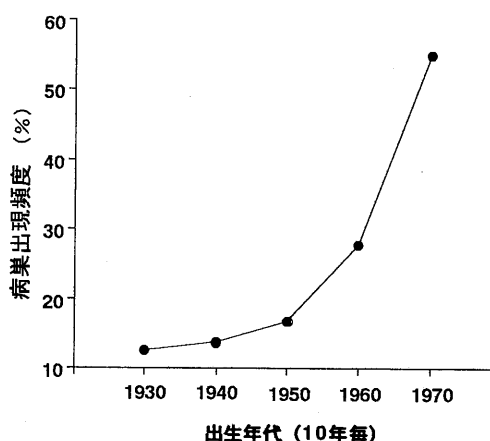


図1. MRI小脳半球病巣を有する患者の頻度の生年別の変遷

(2)神経学所見から推定した病巣分布の出生年による変遷

「脳幹または小脳病巣」を有する症例の頻度は、1920年代生まれは13%、30年代は47%、40年代は67%、50年代は80%、60年代は84%、1970年代は83%と急速に増加した($p=0.0001$)。一方、視神経、脊髄、あるいは大脳に病巣を有する症例の頻度は、出生年代による有意な変化はない。

(3)視神経脊髄型患者の頻度の出生年による変遷

神経学所見のみにより分類した純粋な視神経・脊髄型(脊髄型を含む)の頻度は1920年代生まれの88%から、70年代の6%へと激しく減少した。定義を拡大し、脳幹症状の有る患者をも含めた視神経・脊髄・脳幹型も1920年代生まれの100%から70年代の17%へと著名に減少している。

こうした視神経脊髄型患者の割合の減少は、視神経あるいは脊髄での病巣出現頻度が減少したことによるのではなく、小脳病巣をも有する患者が増加したことによってもたらされた現象である。

1) 国立療養所宇多野病院神経内科・臨床研究部

2) 国立療養所西奈良病院神経内科

(4)病巣分布の男女差

脳MRI上の小脳、脳幹、大脳病巣出現頻度は、いずれも男性群が女性群に比し有意に高い。特に、小脳での差が顕著である(図2)。

神経所見より推定した部位別病巣出現頻度でも、男性群は女性群に比し、脳幹または小脳に病巣を有する症例が有意に多く、一方、視神経、脊髄の障害を呈する症例はより少ない(図3)。

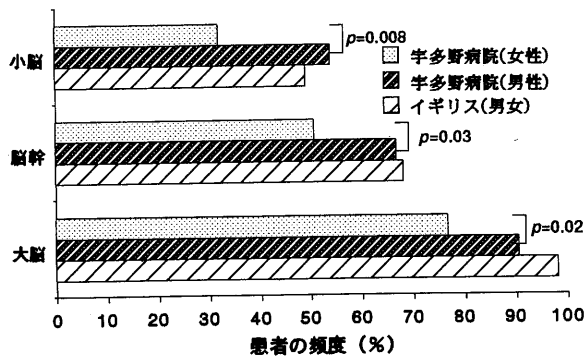


図2. MRI病巣を有する患者の頻度

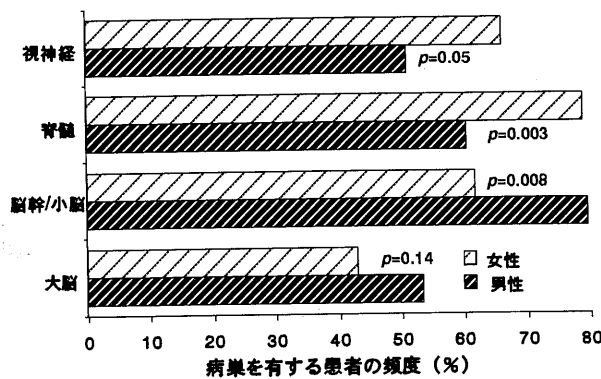


図3. 神経所見より推定した病巣分布の男女差

小脳病巣出現頻度は出生年が最近になるに従い、男女共に急激に増加しているが、男性により多く、男女差は保たれている。その結果、1990年以降に発症した視神経脊髄型患者は女性19人に対し、男性患者(脊髄型)は1人と著しい差が生じている。

MRI上の小脳、脳幹、大脳病巣の出現頻度を、イギリス人(男女含む)のデータと比較すると、現在既に男性群全体との間で差を認めない(図2)。しかし女性群全体では、現時点では、イギリス人と比べより低頻度である(図2)。欧米人ではこうした性差は指摘されていない³⁾。

考察

一つのMSセンターの専門医グループにより診断され、

2年間以上観察され、MRIなどの補助診断のされた、診断確度の高い238人のMS患者を対象とした研究で、脳病巣の検出感度と客観性が高いMRI所見の解析により、1950年以降生まれの若年患者で小脳病巣が急速に増加しつつあることが明らかとなった。同様の結果がミゾリピンとインターフェロンβ 1 bを用いた2つの全国的多施設共同治験に参加した約400名のMS患者のMRIデータにおいても確認されている(未発表)。視神経脊髄型患者の割合の減少は脊髄、視神経病巣の減少によるのではなく、主として小脳病巣の増加による。

従来、大脳や小脳に病変が少ないことが日本人MSの特徴と言われてきた。しかし、本研究では、現時点で、男性患者のMRIでの大脳、小脳、脳幹病巣の出現頻度は北欧人と同様で、女性患者に限り、北欧人に比し大脳、脳幹、小脳に病変が少ないことが明らかとなった³⁾。

移民における研究で、MSの発症頻度は15歳までに住んでいた地域に影響されることが示されている。1950年生まれ以降の日本人MSに小脳病巣の急速な増加が始まったことから、戦後に重要な環境因子の変化があったと推定される。戦後に日本人MSの発症に関連した感染因子や責任抗原に変化があったと考えられ、対応するeffector機構にも変動のあった可能性が考えられる。

結論

(1) 日本人MSの小脳病変は1950年生まれ以降で急速に増加しつつある。視神経、脊髄、大脳病変の頻度に有意な変化を認めない。その結果、視神経脊髄型の割合が1920年代生まれの88%から6%台に減少した。

(2) 部位別の病変出現頻度に明かな男女差があり、小脳病変の急速な増加により、日本人男性患者は既に欧米人と同程度に大脳、脳幹、小脳に病変を有する。女性患者でも小脳病変が増加しつつあるが、依然、欧米人に比し、大脳、脳幹、小脳病変が少ない。

文献

- 1) Kira J, et al. Changes in the clinical phenotypes of multiple sclerosis during the past 50 years in Japan. J Neurol Sci 166:53-57, 1999
- 2) Nakashima I, et al. Decrease in multiple sclerosis with acute transverse myelitis in Japan. Tohoku J Exp Med 188:89-94, 1999
- 3) Ormerod IEC, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. Brain 110:1579-1616, 1987

アレルギー性脊髄炎の脊髄病巣の神経病理学的検討と末梢神経病変の合併について

吉良潤一¹⁾ 堀内 泉 小副川 学 三野原元澄 山崎賢智 村井弘之 菊池仁志

目的

私どもはアレルギーに関連して起こる脊髄炎の存在を報告し、アレルギー性脊髄炎 (atopic myelitis) との病名を提唱している¹⁻³⁾。今回はその脊髄病巣の神経病理学的所見を明らかにすることを第一の目的とした。また私どもは原因不明の多発単神経炎 (mononeuritis multiplex, MNM) でも血清全 IgE 値とダニ特異的 IgE の陽性率が健常対照より有意に高いことを見出した⁴⁾。そこで、アレルギーを背景にして脊髄炎のみならず、末梢神経炎も生ずる可能性を考えた。この報告では第2の目的としてこのような MNM の臨床的・免疫学的な特徴を明らかにするとともに、アレルギー性脊髄炎症例における潜在的な末梢神経病変の合併についても報告した。

対象・方法

(1) アレルギー性脊髄炎の神経病理学的検討

アレルギー性脊髄炎は発症後慢性に経過し、MRI 上も脊髄病巣は限局性に長期間ほとんど変化せずに残存するため、脊髄腫瘍を疑われて生検されることがある。今回はこのような2例につき神経病理学的検索を行った。

症例1は37歳男性(九州厚生年金病院脳外科症例)。アレルギー性疾患の既往はない。右頸部から前胸部のジンジン感と痛みで発症し、4ヶ月後四肢のジンジン感が出現。Lhermitte 徴候陽性で、四肢異常感覚と両下肢振動覚低下、両下肢の痙縮

と腱反射の亢進を認めたが、脱力はなし。末梢血で好酸球増多はなく、血清全 IgE は 1000 U/ml と上昇し、ヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニ特異的 IgE が陽性。髄液は正常。MRI では、T2 強調画像で C1-4 レベルに高信号域を認め、C2 レベルの後索寄りがガドリニウムで造影され、同部を生検された。

症例2は44歳男性(都立神経病院脳外科症例)。8歳から32歳間でアレルギー性皮膚炎。その後もアレルギー性鼻炎・結膜炎が継続。42歳時右下肢の温度覚低下とジンジン感に気づいた。その後右下肢脱力感が出現。44歳時の所見で右腸腰筋の軽度脱力、両下肢腱反射の軽度亢進と足クローヌス、右 T5 以下、左 T10 以下で温・痛・触・振動覚低下と排尿遅延を認めた。末梢血好酸球% は正常。髄液は正常。MRI で T4/5 レベルに T2 高信号域を認め左後索寄りが点状に造影され、1995年に同部を生検された。1999年11月の血液検査にて血清全 IgE は 647 U/ml と高値で、ヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニ特異的 IgE が陽性。

(2) アレルギーを背景にして生ずる末梢神経病変についての検討

A) 高 IgE 血症とダニアレルギー特異的 IgE が陽性で、原因不明の MNM 7 例を臨床神経学的に検討するとともに、末梢血リンパ球の Th1/Th2 バランスを既報のごとくフローサイトメトリー法で解析した⁵⁾。

B) アレルギー性脊髄炎 21 例で正中神経、脛骨神

1) 九州大学神経内科

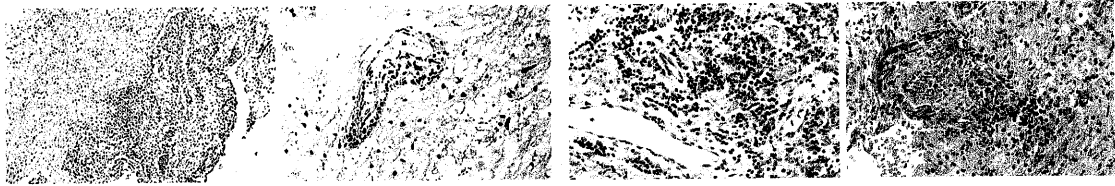


図 1. 症例 1 の生検脊髄病理像

経、腓腹神経の末梢神経伝導速度検査 (MCV, SCV, F 波) を施行した。対照として多発性硬化症 (MS) 26 例を用いた。

結 果

(1) アトピー性脊髄炎の神経病理学的所見

症例 1 の脊髄病巣は好酸球浸潤を伴った炎症であった (図 1)。髄鞘 (MBP 免疫染色)・軸索 (リン酸化ニューロフィラメント免疫染色) 共に脱落し、マクロファージ (foamy macrophage) の浸潤やアストログリアの増殖も認めた。血管周囲性には CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、および B 細胞の浸潤を、また脊髄実質には CD8 陽性 T 細胞のみの浸潤を認めた。症例 2 の脊髄病巣は、著明な好酸球浸潤を伴った炎症巣であった (図 2)。同部位では軸索の脱落、脱髄、グリオシスを認めた。

(2) アトピーを背景にした末梢神経病変

A) 高 IgE 血症とダニ特異的 IgE 陽性の MNM 7 例の平均発症年齢は 37 歳、男 4 例、女 3 例 (表 1)。感覚運動性 5 例、感覚性 1 例、運動性 1 例で、5 例は軸索障害型、2 例は混合型であった。Hughes らの重症度分類では 1 が 5 例、2 が 2 例と臨床症状は比較的軽度であった。末梢血 CD4 陽性 T 細胞内サイトカイン分析では IFN γ /IL-4 産生細胞比が健常対照より有意に低く、Th2 優位であった (表 2)。2 例で脊髄を含む中枢神経病変の合併を認めた。4 例は食物アレルギー、1 例はアトピー性皮膚炎、1 例はアレルギー性鼻炎があったが、気管支喘息の既往はなく、著明な好酸

図 2. 症例 2 の生検脊髄病理像

球増多も伴わず Churg-Strauss 症候群とは異なる。

B) MCV の異常はアトピー性脊髄炎で 52.9%、MS で 28.0%、SCV の異常はアトピー性脊髄炎で 53.3%、MS で 30.8%であり、アトピー性脊髄炎では MS に比べ末梢神経障害の合併が高率であった。また、F 波出現率の低下はアトピー性脊髄炎に有意に多く (アトピー性脊髄炎; 66.6%、MS; 28.0%、 $p < 0.05$)、特に正中神経における F 波の出現率低下が高率であった (表 3)。

考 察

アトピー性脊髄炎の脊髄病巣は 2 例ともに好酸球性炎症で、軸索・髄鞘共に脱落しており、MS とは異なると考えられた。私どもはこれまでに本疾患では末梢血レベルでは Th2 優位であることを明らかにしている。今回脊髄病巣に好酸球浸潤がみられたことは、局所で好酸球遊走因子である IL-5 など Th2 型サイトカインが産生されていたことを意味する。したがって、本疾患は末梢血のみならず中枢神経でも Th2 細胞が優位な Th2 disease である可能性が高い。また今回の検索で Churg-Strauss 症候群とは異なる、高 IgE 血症とダニ特異的 IgE が陽性の MNM の存在が明らかとなった。さらに、アトピー性脊髄炎でも潜在的な神経根や末梢神経病変の合併が示されたことから、アトピーを背景として脊髄や末梢神経に多巣性に炎症を生ずることが示唆された。

ま と め

アトピー性脊髄炎の脊髄病巣の本質は、アトピー性皮膚炎やアトピー型気管支喘息と同様に好酸球性炎症である。このことはアレルギーマーチの