

Figure 1

Eotaxin level (serum)
multiple sclerosis & Churg-Strauss syndr.

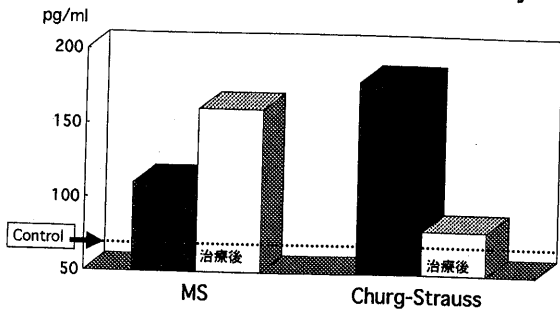


Figure 2

**MS再発時の髄液中 T細胞 (CD4) における
ケモカイン受容体発現：末梢血T細胞との比較**

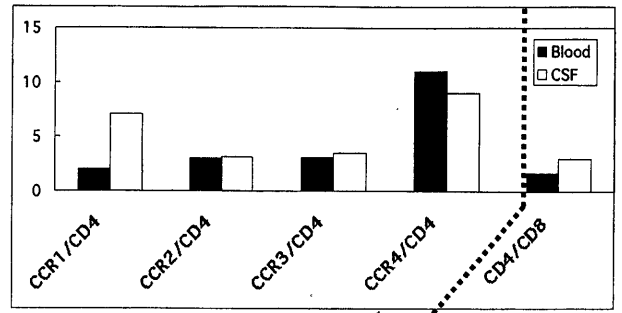


Figure 3

**MS再発時の髄液中 T細胞 (CD8) における
ケモカイン受容体発現：末梢血T細胞との比較**

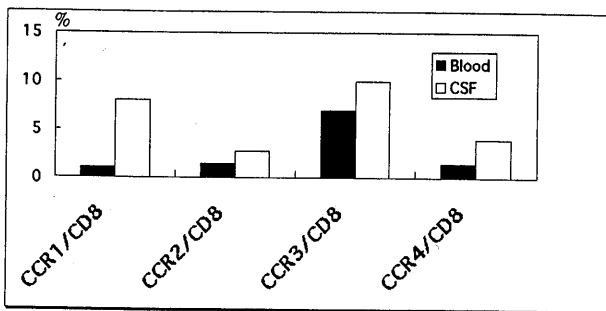
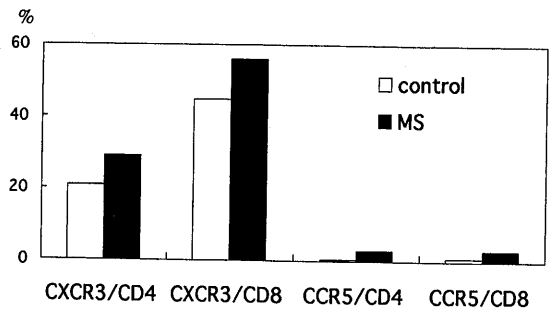


Figure 4

**MS再発時の末梢T細胞における
ケモカイン受容体(CXCR3,CCR5) 発現**



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

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

目的

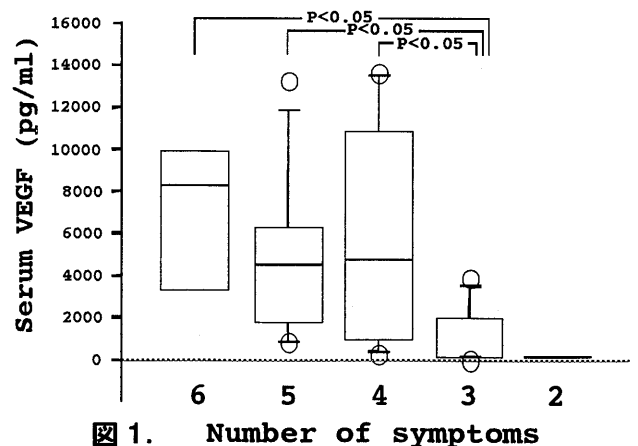
1996 年我々は Crow-Fukase 症候群において, 血清中に vascular endothelial growth factor (VEGF) が著明に増加していることを明らかにした. VEGF はその生理活性として, 血管新生作用のみならず強力な血管透過性亢進作用を有し, 他に凝固系の活性化, 骨芽細胞の刺激などの多彩な作用を持ち, それらの多くが本症候群の病態と密接に関連していることが強く示唆される. 今回, VEGF の本症候群の病態に与える影響と本症候群における血小板の重要性についての検討を行った.

対象・方法

1. 本症候群が鑑別診断として挙げられた 30 症例において血清 VEGF 濃度をサンドイッチ ELISA 法にて測定し, 血清 VEGF 濃度と主要症状との関連について検討した.
2. 2 例の本症候群患者および正常対象者 5 例より調製した serum, plasma, platelet-poor plasma (PPP) の VEGF 濃度と platelet-rich plasma (PRP) の thrombin/CaCl₂ 添加による凝固反応後の上清の VEGF 濃度を測定の上, 血小板 1 個あたりより放出される VEGF の量および血清中 VEGF における血小板由来 VEGF の占める割合を算出した. 2 例の患者においては, 同様の実験を臨床経過の異なる時期に各々 3 回施行した.
3. 本症候群患者 1 例の播種性血管内凝固症候群 (DIC) の状態における VEGF の推移を血清, 血漿, 血小板中について検討し急性期における VEGF の病態への関与について考察した.

結果

1. 本症候群が鑑別診断として挙げられた 30 症例の中で主要症状 6 つ (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, edema, monoclonal gammopathy, skin changes) のうち 4 症候以上を有する 19 症例の血清 VEGF 濃度は 5716 ± 4549 , 3 症候以下を有する 11 症例では 746 ± 1245 (pg/ml, 正常範囲 220 以下) であり図 1 に示すように 4 症候以上において血清 VEGF 濃度に有意差を認めた. また polyneuropathy を認めないながらも他の症候を有し念のため本症候群を疑った 4 症例ではいずれも血清 VEGF 濃度は正常範囲であった.



2. 血清 VEGF 濃度, 末梢血血小板数および血小板 1 個より放出される VEGF 量の関係を図 2 に示す. 2 例の本症候群患者においては血清 VEGF 濃度の上昇, 血小板数の上昇および血小板 1 個より放出される VEGF 量の増加を認めた. また図 3 に示すように血漿よりも高値を示す血清 VEGF は血小板中に存在していることが明らかとなった.

考 察

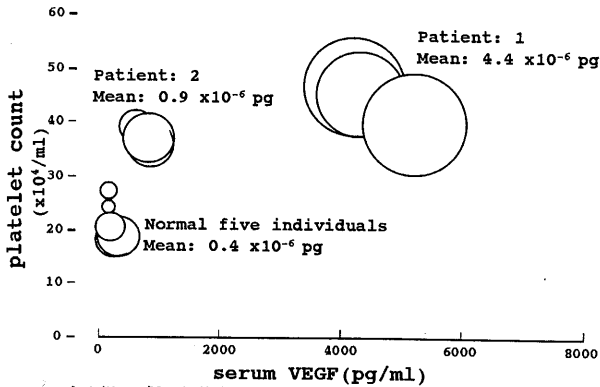


図2. 血小板1個より放出されるVEGF (○の大きさにて表示) と血清VEGF濃度および末梢血血小板数 (患者1, 2は各々の臨床経過中に3回測定)

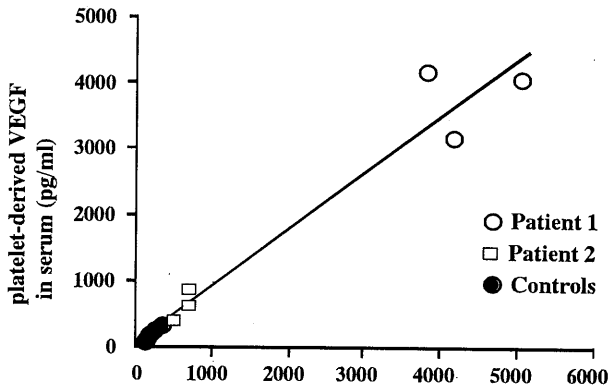


図3. serum VEGF minus plasma VEGF (pg/ml)
文献2)より引用

3. DICの状態においては末梢血血小板数の低下とともに血清VEGF濃度は低下したが、血小板1個あたりのVEGF含量はむしろ増加していた(表1).

表1. VEGF level at the stable and DIC state

	Stable state			DIC	
Platelet count (x10 ⁴ /μl)	48.7	45.7	40.0	5.4	18.2
TAT (μg/l)			2.4	22.2	10.9
D-Dimer (μg/ml)			0.7	10.0	13.9
Serum VEGF (pg/ml)	4215	4326	5204	0	1835
Plasma VEGF (pg/ml)	420	173	177	0	69
Per platelet VEGF (x10 ⁻⁶ pg)	4.6	3.7	5.3	-	7.8

1. 本症候群の主要症候4つ以上を有する症例において血清VEGF濃度に有意差を認め、また最も代表的な症候であるpolyneuropathyを認めない症例においてはいずれも血清VEGF濃度は正常値であったことは本症候群の病態におけるVEGFの重要性を裏付けるものと考えた。

2. 血漿よりも高値を示す血清VEGFは血小板中に存在していることが明らかとなったが、半減期が1時間以内とされるVEGFが血小板中にstoreされることで循環血中に長期にわたり高濃度に蓄積されると推測される。そしてVEGFを過剰に含む血小板の血管壁への粘着・凝集は局所でのVEGF濃度を著しく高め、その生理活性を効率的に過剰発現させるものと推測される。このことから本症候群における抗血小板療法的重要性が示唆される。

3. 本症候群のDIC状態においては血小板数の低下とともに血清中のVEGF濃度は低下したが、血小板1個あたりのVEGF含量はむしろ増加していた。このことは循環血中において血小板の多量の消費と同時にVEGFが放出されたことを意味する。VEGFはそのreceptorであるFlt-1を介して血管内皮細胞・単球表面のtissue factorの発現、単球の遊走を誘導することが知られており、本症候群におけるDIC・炎症を含めた病態をさらに重篤なものにしていると考えた。

文 献

- 1) Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, Matsuo K, Arisato T, Osame M. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1390-1397.
- 2) Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M, Maruyama Y, Maruyama I, Osame M. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* 2000; in press.
- 3) Maloney JP, Silliman CC, Ambruso DR, Wang J, Tudor RM, Voelkel NF. In vitro release of vascular endothelial growth factor during platelet aggregation. *Am J Physiol* 1998;275:H1054-1061.

(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)

河内 泉¹、田中恵子¹、田中正美²、辻 省次¹

目的

ヒト多発筋炎は endomysium に antigen-driven に浸潤した CD8 陽性細胞が筋組織を破壊して発症する自己免疫疾患である (1, 2, 3, 4) が、未だに標的自己抗原は同定されていない。

樹状細胞は細胞傷害性 T 細胞を強力に誘導する抗原呈示細胞である (5)。

本研究では、骨格筋に比較的限局して発現し、かつ MHC class I 結合 motif を有する 9-11mer peptide を候補とし、樹状細胞を用いて抗原呈示させることで、実験的自己免疫性筋炎 (EAM) の作成を試みた。

対象, 方法

BALB/c (H-2K^d) と C57BL/6 (H-2K^b) を使用し、rmGM-CSF (10³U/ml), rmIL-4 (10³U/ml) で分化誘導した骨髄系樹状細胞 (6) に、H-2K^d 結合 motif を有する pyruvate kinase M1/M2 (LYRGIFPVL), sodium channel protein skeletal muscle alpha-subunit (MYLYFVIFHIF) 合成 peptide を呈示させた後、各 10⁶ cells を鼠けいリンパ節に移植した。この際、百日咳毒素を adjuvant として腹腔内投与した。

次に、上記の様に作成した免疫動物に、peptide 特異的細胞傷害活性と筋細胞特異的細胞傷害活性が誘導されているかを、⁵¹Cr 放出試験にて確認した。具体的には、免疫動物より摘出した spleen を MACS system により CD8 陽性細胞を選択し、effector 細胞とする。peptide 特異的細胞傷害活性に関しては、target 細胞を ⁵¹Cr ラベルした P815 (H-2K^d) 細胞に合成候補 peptide を添加したものを使用し、また筋細胞特異的細胞傷害活性に関しては、BALB/c (H-2K^d) より樹立した分化培養筋細胞ラインを peptide を添加しない条件で使用した。37°C, CO₂5% の条件で 4 時間培養し、細胞傷害活性を確かめた。

結果

(1) 6 治療群のうち、BALB/c に、pyruvate kinase M1/M2 peptide を樹状細胞に 4 回移植し、百日咳毒素を使用した群で、12 例中 5 例 (41.7%) に病理学的に骨格筋 endomysium に CD8 陽性細胞の浸潤と、筋線維の phagocytosis 像が認められ、EAM の誘導が確認された。尚、同 peptide を添加しない樹状細胞移植、sodium channel protein skeletal muscle alpha-subunit peptide を呈示させた樹状細胞では EAM を誘導することはできなかった。更に C57BL/6 では、H-2K^d 結合 motif を有する上記 peptide で EAM を誘導することはできなかった (表 1, 図 1)。

(2) ⁵¹Cr 細胞傷害活性試験

pyruvate kinase M1/M2 peptide を呈示した樹状細胞移植群では、peptide 特異的細胞傷害活性は 40% の頻度 (2/5) で認められ、同群は分化筋細胞傷害活性も同時に有していた (表 2, 3)。尚、sodium channel skeletal muscle peptide を呈示した樹状細胞移植群では、peptide 特異的細胞傷害活性は 20% の頻度 (1/5) で認められるも、分化筋細胞傷害活性を呈した群は存在しなかった。

考察

T 細胞受容体 CDR3 領域の解析によれば、ヒト多発筋炎は標的臓器である筋組織に浸潤している T 細胞は oligoclonal な浸潤様式を呈し (7, 8, 9, 10), antigen-driven に浸潤するであろうと推測されているが、peptide レベルでの EAM の作成は未だに成功していない (11, 12, 13, 14)。骨格筋組織は巨大で多核細胞である為に、作成することが難しいとも言われている (15)。

choriomeningitis virus 糖蛋白を豚ラ氏島に高発現した transgenic mice に、同蛋白を呈示させた樹状細胞移植により、糖尿病を発症させる系が過去に報告されている (16)。

また、最近、HIV-1 に対する細胞傷害性 T 細胞 epitope を reverse immunogenetics 法を利用して同

¹ 新潟大学脳研究所神経内科

² 国立療養所西新潟中央病院神経内科

定する方法が開発された (17).

以上から、我々は、より免疫原性を高める為に、樹状細胞を使用して、かつ reverse immunogenetics 法を応用して候補とした peptide を呈示させ、移植することで EAM の作成を試みた。

本研究で、BALB/c に H-2K^d 結合 motif を有する pyruvate kinase M1/M2 peptide を呈示させた樹状細胞移植により EAM は作成可能であり、かつ同免疫動物は peptide 特異的細胞傷害活性と共に筋細胞特異的細胞傷害活性も有していた。

Pyruvate kinase M1/M2 isozyme は、骨格筋、心筋、脳、悪性腫瘍に多く発現することがわかっている (18, 19).

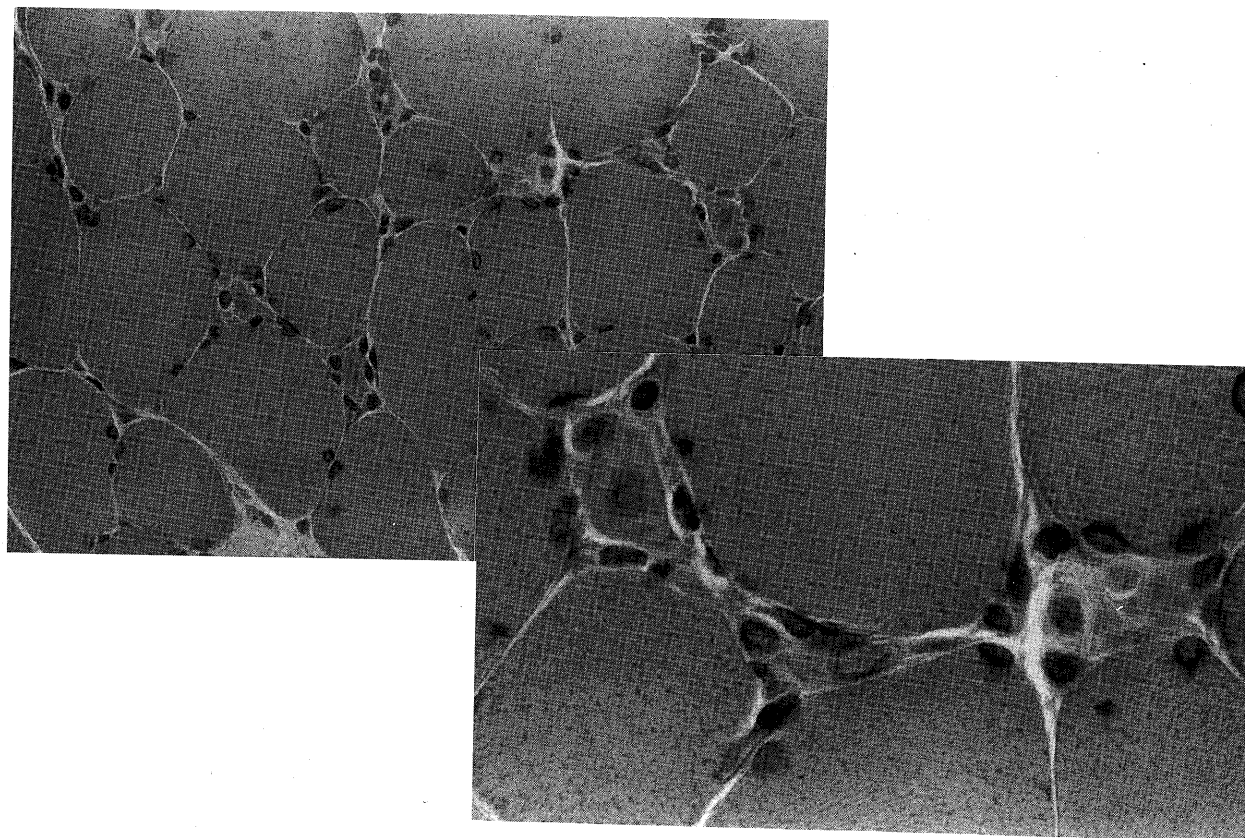
H-2K^d は HLA A*2402 と同一の結合 motif を有することから (20, 21, 22), pyruvate kinase M1/M2 isozyme は HLA A*2402 ヒト多発筋炎の標的自己抗原の候補になり得ることが推測された。

表 1. 病理学的に筋組織に細胞浸潤と筋 phagocytosis を認めた頻度

	BALB/c	C57BL/6
Pyruvate kinase M1/M2 464-472	5/12* (41.7%)	0/5 (0%)
Sodium channel skeletal muscle 1264-1274	0/12 (0%)	0/5 (0%)
Peptide (-)	0/12 (0%)	0/5 (0%)

* pyruvate kinase M1/M2 peptide-DCs 群で 41.7% の頻度で病理学的に EAM の誘導が確認できた。

図 1 : 病理所見(HE) (Hamstring muscle)
筋線維の壊死と細胞浸潤を認める。



文献

- 1) Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies I: Quantitation of subsets according to diagnosis and site of accumulation and demonstration and counts of muscle fiber invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
- 2) Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol* 1988;23:493-499.
- 3) Lemoine NR, Ryan JF, Cox E, et al. Immunohistochemical analysis of mononuclear cell subsets in inflammatory and non-inflammatory myopathies. *J Clin Pathol* 1986;39:271-274.
- 4) Behan WMH, Behan PO, Durward WF, MaQueen A. The inflammatory process in polymyositis: monoclonal antibody analysis of muscle and peripheral blood immunoregulatory lymphocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1986;39:271-274.
- 5) Inaba K, Steinman MR: Direct activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes by dendritic cells. *J Exp Med* 1987;166:182-194.
- 6) Inaba K, Steinman RM: Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1992;176:1693-1702.
- 7) 河内 泉, 辻 省次: 多発性筋炎の T細胞受容体解析. 第40回日本神経学会総会, 1999.
- 8) Bender A, Hohlfield R. T cell receptor repertoire in polymyositis: clonal expression of autoaggressive CD8+ T cells. *J. Ext. Med.* 181: 1863-1868, 1995.
- 9) Mantegazza R, Steinman L. Analysis of T cell receptor repertoire of muscle-infiltrating T lymphocytes in polymyositis. *J. Clin. Invest.* 91: 2880-2886, 1991.
- 10) Terrance P, Miller W. Predominant TCR- $\alpha\beta$ variable and joining gene expression by muscle infiltrating lymphocytes in the idiopathic inflammatory myopathies. *J. Immunol.* 152: 2569, 1994.
- 11) Matsubara S, Tkamamori M: Experimental allergic myositis strain 13 guinea pig immunized with rabbit myosin B fraction. *Acta Neuropathol.* 74: 158-162, 1987.
- 12) Kojima T, Tanuma N, Aikawa Y, Shin T, Sasaki A, Matsumoto Y: Myosin-induced autoimmune polymyositis in the rat. *J. Neurol. Sci.* 151: 141-148, 1997.
- 13) Kohyama K, Matsumoto Y: C- protein in the skeletal muscle induces severe autoimmune polymyositis in Lewis rats. *J Neuroimmunol.* 98(2): 130-5, 1999.
- 14) Matsubara S, Okumura S: Experimental autoimmune myositis in SJL/J mice produced by immunization with syngeneic myosin B fraction. Transfer by both immunoglobulin G and T cells. *J. Neurol. Sci.* 144: 171-175, 1996.
- 15) Arahata K, Engel AG: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. *Ann Neurol* 1986;19:112-125.
- 16) Inaba K, Steinman RM: Generation of large numbers of dendritic cells from mouse bone marrow cultures supplemented with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1992;176:1693-1702.
- 17) Shiga H. Identification of multiple HIV-1 T cell epitopes presented by HLA-B35 molecules. *AIDS* 1996;10:1075-1083.
- 18) Luis de O, Mazo del J. Gene expression of mouse M1 and M2 pyruvate kinase isoenzymes correlates with differential poly(A) tract extension of their mRNAs during the development of spermatogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 1396, 294-305, 1998.
- 19) Saheki S, Tanaka T. Peptide structures of pyruvate kinase isozymes. 1. comparison of the four pyruvate kinase isozymes of the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 704, 484-493, 1982.
- 20) Ibe M, Ikeda MY, Miwa K, Kaneko Y, Yokota S, Takiguchi M: Role of strong anchor residues in the effective binding of 10-mer and 11-mer peptides to HLA-A*2402 molecules. *Immunogenetics* 44: 233-241, 1996.
- 21) Shiga H. Identification of multiple HIV-1 T cell epitopes presented by HLA-B35 molecules. *AIDS* 10: 1075-1083, 1996.
- 22) Rammensee GH, Bachmann J, Stevanovic S. MHC ligands and Peptide motifs. 1997.

〔橋本脳症の免疫学的検討〕

藤井 明弘¹⁾ 米田 誠 栗山 勝

目 的

自己免疫性甲状腺炎である橋本病では、甲状腺の機能低下により痴呆、精神異常、小脳失調などの種々の神経症状を合併することがよく知られている。しかし、まれではあるが、甲状腺の機能低下に基づかずに発症する脳症が存在し、橋本脳症と呼ばれている¹⁾。橋本脳症は、自己免疫性の脳症と考えられているが、神経組織に対する抗体の存在は報告されていない。今回、我々は橋本脳症と考えられる2症例において、抗神経抗体の存在を認めたので報告する。

対 象

対象症例の臨床像：症例1は63歳の女性。橋本甲状腺炎にて、甲状腺ホルモン剤を服用していた。両手のふるえ、ふらつきで発症し、精神症状も加わり入院。甲状腺腫大、せん妄、幻覚、認知・記憶障害、四肢・体幹失調、上肢・顔面のミオクローヌスを認めた。炎症所見はなく、甲状腺機能も正常。抗Tg抗体は325倍と高値。髄液の蛋白88mg/dl、IgG 10mg/dlと上昇。各種ウイルス抗体、抗Hu抗体は陰性。脳波上、基礎波の徐波化と周期性全汎性高振幅徐波を認めた。大量のステロイド投与により、臨床症状、脳波所見は著明に改善し退院。しかし、ステロイド漸減により再発を認めた。

症例2は57歳の女性。以前より、橋本甲状腺炎を指摘されていたが、患者が放置しており無治療であった。物忘れ、失調性の歩行、意識障害、四肢の不随運動で発症し入院。炎症所見はなく、甲状腺機能は正常。

マイクロゾームテストは655万倍と高値。髄液では、細胞数、蛋白は正常。橋本甲状腺炎の既往と精神・神経症状より橋本脳症を疑い、ステロイド投与を施行。治療開始数時間で患者の意識は明瞭となり、歩行可能となった。その後、自己判断にてステロイド剤の内服を中止したところ、再発を認めた。2症例ともステロイドに対する著明な反応、及びステロイド漸減に伴う再発を認めたことより橋本脳症と診断した。

方 法

(1) 免疫プロット：ヒトの甲状腺、大脳白質、灰白質、肝臓、骨格筋ホモジェネートを用いて12%ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動し、ウエスタンブロットを行った後、患者血清に対して反応する蛋白をECL Western blotting detection systemを用いて免疫学的に検出した。

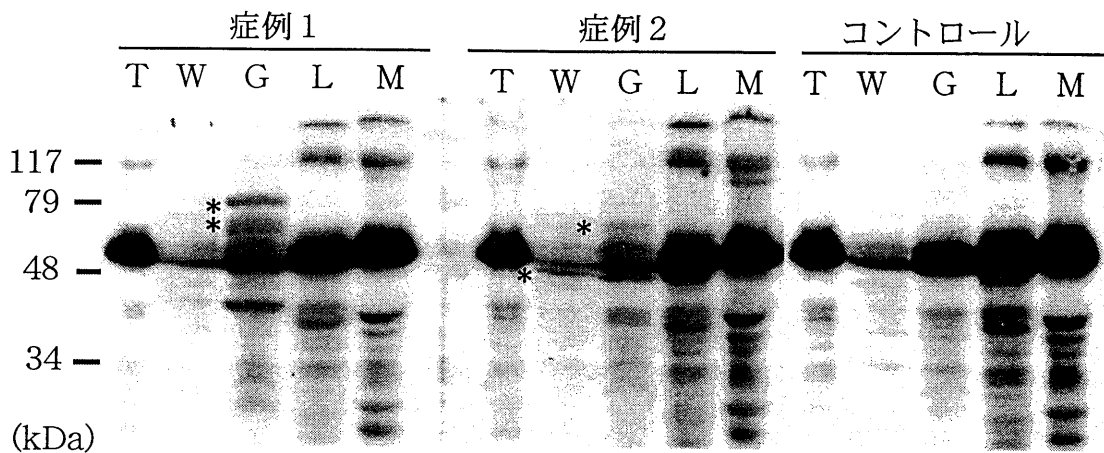
(2) 免疫組織染色：4%パラフォルムアルデヒド/PBSにて灌流固定したマウスおよびラットの大脳/小脳の凍結切片をアセトン固定後、10% goat serum 加PBSでブロッキングし、患者血清を1600倍に希釈して4℃で反応させ、2次抗体としてビオチン化ヒトIgGを反応させ、ABC法で染色した。

結 果

(1) 免疫プロット：症例1では、正常コントロールと比較して、灰白質において79 kDaと60 kDaの蛋白に反応するバンドが検出された。症例2では、灰白質において60 kDaの蛋白に反応するバンドと大脳白質、灰白質において48 kDaの蛋白に反応するバンドが検出された(図)。

¹⁾ 福井医科大学第二内科

図. 患者血清を用いた免疫ブロット



T: 甲状腺、W: 大脳白質、G: 灰白質、L: 肝臓、M: 骨格筋

(2) 免疫組織染色: 症例 2 で小脳のバスケット細胞の神経核と分子層の神経核が染色された。

考 察

提示した 2 症例は、橋本甲状腺炎に合併した痴呆、精神症状、小脳失調を呈した例であり、臨床症状、検査所見、ステロイド反応性及びステロイド漸減に伴う再発より橋本脳症と診断された。橋本脳症は、慢性甲状腺炎に伴う粘液水腫脳症とは明らかに異なる自己免疫性の脳症と考えられている。現在報告されているその臨床像は、精神症状(せん妄・幻覚・認知障害)、振戦・ミオクローヌス、小脳失調、脳卒中様発作等の多彩な症状を呈し^{1), 2)}、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の臨床像と類似する点が多い。検査所見では、甲状腺機能は正常～軽度低下、抗甲状腺抗体・抗ミクロゾーム抗体陽性、髄液では、軽度～中等度の蛋白上昇を認め、細胞数の増多はない。脳波は、基礎波の徐波化や突発性高振幅徐波等の多彩な脳波異常を認め³⁾、治療はステロイドが著効する。橋本脳症の病因としては、甲状腺と神経系の自己免疫的な関連が考えられているが、患者血清中に、神経系組織に対する特異的な抗体の存在は今までに報告がなかった。今回、免疫ブロットにて、患者血清中に、2 症例とも各種神経組織に対する抗体が存在し、免疫組織化学的にも神経細胞が染色され、これら抗体の病因との関連が示唆される。

ま と め

(1) 橋本脳症は、橋本甲状腺炎患者における精神・

神経症状の原因の一つとして念頭に置くべき疾患である。また、CJD と類似する点も注意を要する。

(2) 橋本脳症患者血清中に神経系組織に対する特異的な抗体が認められ、本症の病因との関連が強く示唆された。

謝辞: 貴重な橋本脳症患者血清(症例 2)を供与していただいた那覇市立病院内科・比嘉秀正先生、免疫組織学的検討をしていただいた新潟大学脳研究所神経内科・田中恵子先生に深謝致します。

文 献

- 1) Shaw P.J. et al: Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 41: 228-233, 1991
- 2) Kothbauer-Margreiter et al: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 243: 585-593, 1996
- 3) Henchey R. et al: Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 45: 977-981, 1995

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)

久永 欣哉¹⁾ 浅黄 美沙¹⁾ 糸山 泰人²⁾ 岩崎 祐三¹⁾

目的

パーキンソン病や多系統萎縮症などのいわゆる弧発性多因子性神経変性疾患の原因として酸化的ストレス、ミトコンドリア機能異常、神経毒や興奮性アミノ酸の関与、遺伝的素因などが考えられているが、いまだ明白でない。免疫異常の関与も検討されており、例えばパーキンソン病では、抗神経細胞抗体の存在や黒質での活性化ミクログリアの増加、髄液中の単球における HLA-DR の発現、末梢血における CD4⁺CD45RO⁺memory T 細胞、TCR γ δ ⁺細胞、CD38⁺活性化 T 細胞、CD25⁺単核球の増加、CD4⁺CD45RA⁺naive T 細胞の減少などが報告されている。

我々は弧発性神経変性疾患患者を中心に末梢血リンパ球の表面マーカーを flow cytometry を用いて検討している。これまでに CD3、CD4、CD8、CD19、CD45RA、CD45RO、TCR γ δ のほか、神経細胞とリンパ球に共通して発現する細胞死関連サイトカイン受容体である tumor necrosis factor 受容体 p55 および p75、interleukin-6 受容体 α (IL6R α) および transforming growth factor- β 受容体、NK 細胞のマーカーで神経細胞接着因子としても知られる CD56 について検討してきた。今回は症例数を増やし、特に CD4 および CD8 につき詳細に検討を進めた。

方法

これまでのところパーキンソン病患者 40 例(男

性 20 例、女性 20 例、年齢 68.8 \pm 6.5 歳)、軽症脳卒中患者 33 例(男性 19 例、女性 14 例、年齢 67.7 \pm 8.2 歳)、正常対照者 19 例(男性 7 例、女性 12 例、年齢 63.9 \pm 12.7 歳)を検討した。午前 7 時より 10 時の間に末梢血を採取し、ficoll を用いて単核球を単離し、各抗体で免疫染色を施し、flow cytometry により計測した。一部のマーカーは上記よりやや少ない例数において検討した(表に記載)。

結果

総白血球数、総リンパ球数、CD3⁺リンパ球の割合は各群において有意な差は認めなかったが、CD19⁺リンパ球の割合はパーキンソン病患者においてと正常対照者と比し、有意に低値を示した(表 1)。

一方 CD4、CD8 の 2 重染色にて詳細に検討したところ、CD4⁻CD8⁻、CD4⁻CD8^{dull}⁺、CD4⁻CD8^{bright}⁺、CD4⁺CD8⁻、CD4⁺CD8^{bright}⁺リンパ球の割合には各群の間に有意差は認めなかったものの、CD4⁺CD8⁺リンパ球、その中でも CD4⁺CD8^{dull}⁺リンパ球(図 1、2)の割合はパーキンソン病患者において正常対照者および軽症脳卒中患者に対し有意に高値を示した(表 1)。パーキンソン病の重症度ではやや軽症者に高値の傾向があり(表 2)、また服薬している抗パーキンソン病薬の種類では塩酸アマタジン服用者で数値が正常群に近い傾向があったものの(表 3)、有意ではなかった。

CD4⁺CD45RA⁺リンパ球は報告通り、正常対照に比し有意に低値を示したが、CD4⁺CD45RO⁺

1) 国立療養所 宮城病院

2) 東北大学大学院 神経内科学分野

	正常対照	軽症脳卒中	パーキンソン病
白血球 (/ mm ³)	6168±1646	5754±1514	5782±1555
リンパ球 (/ mm ³)	2257±703	1790±599	1748±602
CD3 ⁺ (%)	62.5±12.1	59.3±14.5	59.3±14.0
CD19 ⁺ (%)	9.5±5.0	8.5±5.3	6.2±3.8 *
CD4 ⁺ CD8 ⁻ (%)	39.5±8.7	35.8±10.1	35.8±11.4
CD4 ⁻ CD8 ⁺ (%)	33.2±7.3	35.7±10.4	38.1±11.6
CD4 ⁺ CD8 ⁺ (%)	1.0±0.6	1.1±1.0	1.6±1.0 * **
CD4 ⁺ CD8dul1 ⁺ (%)	0.7±0.4	0.8±1.0	1.4±1.0 * **
CD4 ⁺ CD8bright ⁺ (%)	0.3±0.3	0.2±0.3	0.3±0.3

表1 末梢血白血球総数、リンパ球総数、リンパ球における各種表面マーカー陽性細胞の割合

means±SD、* : 正常対照に対して、p < 0.05、 ** : 軽症脳卒中に対して、p < 0.01

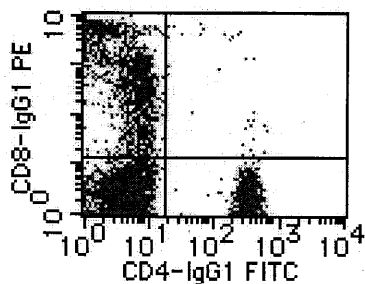


図1 正常対照、右上が CD4⁺CD8⁺

	例数	CD4 ⁺ CD8dul1 ⁺ (%)
正常対照	19	0.71±0.37
Yahr I, II	10	1.50±1.25 *
Yahr III	15	1.50±0.99 *
Yahr IV, V	15	1.14±0.78 *

表2 パーキンソン病の重症度の影響

means±SD、* : 正常対照に対して、p < 0.05

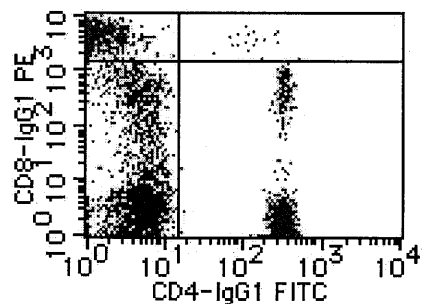
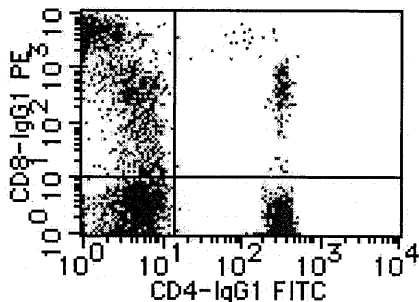


図2 パーキンソン病患者、2本の横線で CD8dul1 の範囲を示す

	例数	CD4 ⁺ CD8dul1 ⁺ (%)
L-dopa	33	1.35±0.87
	7	1.42±1.49
agonist	26	1.33±0.83
	14	1.44±1.24
anti-choline	12	1.36±0.84
	28	1.36±1.05
amantadine	11	1.00±0.78
	29	1.50±1.03
droxidopa	16	1.26±0.91
	24	1.44±1.04

表3 抗パーキンソン病薬の影響、means±SD

(上段 ; 服用者、下段 ; 非服用者)

	正常対照	軽症脳卒中	パーキンソン病	
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ (%)	25.3±9.4 (19)	22.0±9.7 (23)	19.7±9.2 (32)	*
CD4 ⁺ CD45RO ⁺ (%)	28.1±8.6 (19)	27.0±9.0 (23)	26.6±7.9 (32)	
CD56 ⁺ (%)	30.8±11.5 (19)	35.2±10.5 (23)	37.7±12.7 (32)	*
TCR γ δ ⁺ (%)	3.4±6.3 (19)	6.4±9.4 (23)	4.6±5.4 (32)	
IL6R α ⁺ (%)	41.5±10.6 (19)	36.3±11.6 (30)	36.2±11.3 (40)	

表4 リンパ球における各種表面マーカー陽性細胞の割合

means±SD、(): 例数、* : 正常対照に対して、p < 0.05

リンパ球の割合には各群の間に有意な差は認めなかった(表4)。CD56⁺リンパ球の割合はパーキンソン病患者において対照に比し有意に高値を示した(表4)。TCR γ δ ⁺リンパ球、interleukin-6 受容体 α ⁺リンパ球の割合には各疾患群間に有意な差は認めなかった(表4)。

考 察

これまで多発性硬化症において末梢血の CD4⁺ CD8⁺ T 細胞が増加するとの報告があるが¹⁾、その役割は明らかでない。今回の検討ではパーキンソン病において末梢血 CD4⁺ CD8⁺ リンパ球の割合、特に CD4⁺ CD8du11⁺ リンパ球の割合が正常対照や軽症脳卒中患者に比較して有意に高値を示した。T 細胞は主に胸腺の中で成熟するが、その過程でまず CD4⁻ CD8⁻ 細胞から CD4⁺ CD8⁺ 細胞に分化し、その後、自己 MHC を認識できる細胞のみ positive selection で生き残り、さらに自己抗原を認識する細胞は negative selection で淘汰されるが、細胞が胸腺の中ですべての自己抗原と接触できるわけではなく、一部の細胞は末梢で自己抗原と接触して、いわゆる anergy の状態になると考えられている。selection で生き残った細胞は一時 CD4⁺ CD8du11⁺ または CD4du11⁺ CD8⁺ T 細胞の状態を経て、CD4⁺ CD8⁻ または CD4⁻ CD8⁺ のいわゆる single

positive 細胞に分化する。従って、今回観察された末梢血の CD4⁺ CD8du11⁺ リンパ球は上述の anergic T 細胞の可能性もあると思われる。他の表面マーカーの検索などにより、これらのリンパ球の性質をさらに明らかにする必要がある。

このリンパ球がパーキンソン病の病態に関与しているかどうかは今後の検討を要する。また、他の弧発性神経変性疾患(びまん性レビー小体病、多系統萎縮症を含む脊髄小脳変性症、進行性核上麻痺、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など)や多発性硬化症を含むいわゆる免疫性神経疾患においても検討を進めている。中枢神経系では非特異的に血液脳関門を通過したわずかな T 細胞が常に巡回していて、中枢神経系における免疫反応の引き金になったり、その後の反応の制御に重要な役割を果たしているとの報告もあり、今後多因子性神経変性疾患における末梢血 T 細胞についてはさらに研究を進める必要があると思われる。

文 献

- 1) Munschauer FE et al : Circulating CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ T lymphocytes in multiple sclerosis. J Clin Immunol 13: 113-118, 1993

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Jpn J Ophthalmol 43(5): 404-409, Clinical course of HTLV-I-associated uveitis	1999		Nakao K, Ohba N, Nakagawa M, <u>Osame M</u>
J Neurol Sci 173(1): 45-52, Marked increase of matrix metalloproteinase 9 in cerebrospinal fluid of patients with fungal or tuberculous meningoencephalitis	2000		Matsuura E, Umehara F, Hashiguchi T, Fujimoto N, Okada Y, <u>Osame M</u>
Blood 15; 95(4): 1386-1392, Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes	2000		Hanon E, Hall S, Taylor GP, Saito M, Davis R, Tanaka Y, Usuku K, <u>Osame M</u> , Weber JN, Bangham CR
J Neuroimmunol 3; 102(1): 1-7, CD44 splice variant involvement in the chronic inflammatory disease of the spinal cord: HAM/TSP	2000		Matsuoka E, Usuku K, Jonosono M, Takenouchi N, Izumo S, <u>Osame M</u>
Internal Medicine 38: 459 - 460, Human T - cell lymphotropic virus type I and systemic lupus erythematosus (Editorial)	1999		Ijichi S, <u>Osame M</u>
Internal Medicine 38: 133-139, Adenosine and neopterin levels in cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders	1999		Yoshida Y, Une F, Utatsu Y, Nomoto M, Furukawa Y, Maruyama Y, Machigashira N, Matsuzaki T, <u>Osame M</u>
Phil Trans R Soc Lond B 354: 691-700, Genetic control and dynamics of the cellular immune response to the human T-cell leukaemia virus, HTLV-I	1999		Bangham CRM, Hall SE, Jeffery KJM, Vine AM, Witkover A, Nowak MA, Wodarz D, Usuku K, <u>Osame M</u>
Proc Natl Acad Sci USA 96(7): 3848-3853, HLA alleles determine human T-lymphotropic virus I (HTLV-I) proviral load and the risk HTLV-I associated myelopathy	1999		Usuku K, Jeffery KJM, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, Bunce M, Ogg GS, Welsh KI, Weber JN, Lloyd AL, Nowak MA, Nagai M, Kodama D, Izumo S, <u>Osame M</u> , Bangham CRM
J Neuro Virol 5(3): 241-248, Detection of human T-lymphotropic virus type I p40 ^{tax} protein in cerebrospinal fluid cells from patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	1999		Moritoyo T, Izumo S, Moritoyo H, Tanaka Y, Kiyomatsu Y, Nagai M, Usuku K, Sorimachi M, <u>Osame M</u>
Int J Hematol 69: 203-205, Allogenic bone marrow transplantation as a treatment for adult T-cell leukemia	1999		Obama K, Tara M, Sao H, Taji K, Morishima Y, Mougii H, Maruyama Y, <u>Osame M</u>
Int Arch Allergy Immunol 120(S1): 34-37, Adhesion to fibronectin regulates expression of intercellular adhesion molecule-1 on eosinophilic cells	1999		Higashimoto I, Chihara J, Kawabata M, Nakajima S, <u>Osame M</u>
Brain 122: 2057-2066, Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability	1999		Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Horikiri Y, Kameyama A, Kameyama M, Pongs O, <u>Osame M</u>
J Neuroimmunol 98(2): 221-226, Increased levels of soluble Fas ligand in CSF of rapidly progressive HAM/TSP patients	1999		Saito M, Nakamura N, Nagai M, Shirakawa K, Sato H, Kawahigashi N, Furukawa Y, Usuku K, Nakagawa M, Izumo S, <u>Osame M</u>

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Neurol 246: 358-364, Activation of macrophages/microglia with the calcium-binding proteins MRP14 and MRP8 is related to the lesional activities in the spinal cord of HTLV-I associated myelopathy	1999		Abe M, Umehara F, Kubota R, Moritoyo T, Izumo S, <u>Osame M</u>
Acta Neuropathol 97: 107-112, A rat model of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) infection: in situ detection of HTLV-I provirus DNA in microglia/macrophages in affected spinal cords of rats with HTLV-I-induced chronic progressive myeloneuropathy	1999		Kasai T, Ikeda H, Tomaru U, Yamashita I, Ohya O, Wakisaka A, Matsuoka E, Moritoyo T, Hashimoto K, Higuchi I, Izumo S, <u>Osame M</u> , Yoshiki T
Internal Medicine 38: 71-72, Idiopathic CD4 ⁺ T-lymphocytopenia in chronic obstructive pulmonary disease	1999		Matsuyama W, Mizoguchi A, Hamasaki T, Wakimoto J, Iwami F, Kawabata M, <u>Osame M</u>
J Neurol Neurosurg Psychiatry 37: 556-558, Necrotizing vasculitis with conduction block in mononeuropathy multiplex with cold agglutinins	1999		Otsuka R, Umehara F, Arimura K, Maruyama Y, Arimura K, <u>Osame M</u>
別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 24 感染症症候群, pp41-45, HAM (HTLV-I-associated myelopathy)	1999	日本臨床社	納 光弘
臨床神経学 39: 15-19, HTLV-I associated myelopathy (HAM)に合併した筋炎の臨床症状, 筋病理所見, 治療成績, 予後の検討	1999		猪瀬 優, 樋口逸郎, 吉嶺厚生, 有村公良, 納 光弘, 出雲周二, 法化 図陽一
Muscle Nerve, Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome	2000 in press		Hashiguchi T, <u>Arimura K</u> , Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M
臨床神経学, Acquired Neuromyotonia と抗 K ⁺ チャネル抗体	2000 印刷中		有村公良
Neuroimmunology 8(1): 142-143, Crow-Fukase 症候群患者の DIC 状態における血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) の変動—Crow-Fukase 症候群患者の DIC 状態においては多量の VEGF が血小板中より放出される—	2000 年 2 月		渡嘉敷崇, 橋口照人, 有村公良, 渡邊 修, 西垂水和隆, 柴楽信隆, 納 光弘
Neuroimmunology 8(1): 144-145, Crow-Fukase 症候群患者における vascular endothelial growth factor は肺高血圧症の原因となりうる	2000 年 2 月		橋口照人, 有村公良, 渡嘉敷崇, 西垂水和隆, 渡邊 修, 柴楽信隆, 川畑政治, 納 光弘
Neuroimmunology 8(1): 146-147, POEMS syndrome では血中マトリックスメタロプロテイナーゼ (Matrix Metalloproteinase; MMP) は上昇している	2000 年 2 月		道園久美子, 梅原藤雄, 橋口照人, 渡邊 修, 有村公良, 周田保典, 藤木 昇, 納 光弘
Brain 122: 2057-2066, Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability	1999 年		Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, Kurono A, Horikiri Y, Kameyama A, Kameyama M, Pongs O, <u>Osame M</u>
脳の科学 (1999 年増刊号): 147-151, Isaacs 症候群	1999 年	星和書店	有村公良, 園田至人
日本神経免疫学会機関誌 6(2): 1-6, Crow-Fukase 症候群の病態	1998 年		有村公良, 渡邊 修, 橋口照人, 松室健士, 有村仁志, 北島 勲, 丸山 征郎, 納 光弘
臨床神経学 39(1): 84-85, Crow-Fukase 症候群と VEGF	1999 年		有村公良
J Neurol 246: 449-453, Optic-spinal form of multiple sclerosis and anti-thyroid autoantibodies	1999 年		Sakuma R, Fujihara K, Sato N, Mochizuki H, <u>Itoyama Y</u>
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 153-157, A clinical and MRI study of brainstem and cerebellar involvement in Japanese multiple sclerosis patients	1999 年		Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, <u>Itoyama Y</u>
Eur Neurol 42: 36-40, Human parvovirus B19 infection in multiple sclerosis	1999 年		Nakashima I, Fujihara K, <u>Itoyama Y</u>
Tohoku J Exp Med 188: 89-94, Decrease of multiple sclerosis with transverse myelitis in Japan	1999 年		Nakashima I, Fujihara K, Takase S, <u>Itoyama Y</u>

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Neuroimmunol 101: 205-206, Oligoclonal bands in Japanese multiple sclerosis patients	1999年		Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y
脳神経 51: 69-74, ステロイド薬に反応するびまん性大脳白質病変を呈した軟治性真菌性髄膜炎の1例	1999年1月		鈴木靖士, 小野寺淳一, 佐久間良, 志賀裕正, 藤原一男, 今野秀彦, 糸山泰人
脳神経 51: 912-913, Dysthyroid ophthalmopathy	1999年10月		渋谷 聡, 古沢義人, 佐藤 滋, 志賀裕正, 黒田 宙, 藤原一男, 糸山泰人
神経治療学 16: 375-380, 痙性対麻痺に有効であった表面電極を用いた治療的電気刺激法(三次元歩行解析による検討)	1999年5月		清水 洋, 志賀裕正, 藤原一男, 南宏美, 半田康延, 糸山泰人
神経治療学 16: 505-509, 若年発症の治療抵抗性 Lambert-Eaton 筋無力症候群における 3, 4-diaminopyridine の効果	1999年7月		菊池昭夫, 小野寺淳一, 中島一郎, 志賀裕正, 藤原一男, 齊藤尚宏, 千田圭二, 糸山泰人
脳の科学 21: 59-63, OX40/OX40 Ligand(gp34)と免疫性神経疾患	1999年1月		藤原一男, 糸山泰人
内科 83: 765-768, 多発性硬化症における免疫グロブリン療法は有効か	1999年4月		藤原一男, 佐藤 滋, 中島一郎, 糸山泰人
脊椎脊髄ジャーナル 12: 595-602, 急性横断性脊髄炎, 最新の概念と治療	1999年6月		中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人
臨床成人病 29: 927-931, 多発性硬化症の最新の概念と治療	1999年7月		三須建郎, 藤原一男, 中島一郎, 糸山泰人
神経免疫学 7: 14-15, 日本人多発性硬化症の多様性の検討	1999年2月		藤原一男, 中島一郎, 佐久間良, 小野寺宏, 沖田 直, 高瀬貞夫, 遠藤実, 糸山泰人
Modern Physician 19: 1407-1412, 急性横断性脊髄炎のトピックス	1999年11月		中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人
神経内科 51: 464-473, Lhermitte 徴候 その過去と現在	1999年11月		宮澤イザベル, 藤原一男, 糸山泰人
神経免疫学 7: 175-179, 日本人多発性硬化症の多様性の検討	1999年10月		藤原一男, 中島一郎, 佐久間良, 小野寺宏, 沖田 直, 高瀬貞夫, 遠藤実, 糸山泰人
神経研究の進歩 43: 916-920, 免疫性神経疾患の病態と治療	1999年12月		糸山泰人, 小野寺宏, 藤原一男, 中島一郎, 永田哲也, 大内将弘
免疫学からみた神経系と神経疾患. 膠原病と神経疾患	1999年9月	日本医学館	(吉田孝人, 糸山泰人, 錫村明生 編) 中島一郎, 藤原一男
J Acquir Immuno Def Synd 20: A62, Central motor and sensory conduction times in HAM/TSP	1999年		Shimizu H, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y
J Acquir Immuno Def Synd 20: A46, T cell subsets in cultured lymphocytes in HAM/TSP in comparison with PHA-induced lymphocyte proliferation	1999年		Fujihara K, Itoyama Y
Neurology 52(Suppl 2): A492, Plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 in multiple sclerosis	1999年		Onodera H, Fujihara K, Nakashima I, Itoyama Y
Neurology 52(Suppl 2): A437, Oligoclonal IgG bands in Japanese multiple sclerosis patients	1999年		Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, Itoyama Y
Tohoku J Exp Med 189: 259-265, Elevated plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	1999年		Onodera H, Nakashima I, Fujihara K, Nagata T, Itoyama Y
Neuroimmunology 8: 36-37, 日本人多発性硬化症患者の末梢血および髄液におけるリンパ球表面マーカーの検討	2000年		三須建郎, 小野寺宏, 藤原一男, 中島一郎, 沖田 直, 高瀬貞夫, 義江修, 松島綱治, 糸山泰人
Neuroimmunology 7: 175-179, 日本人多発性硬化症の多様性の検討	2000年		藤原一男, 中島一郎, 佐久間良, 小野寺宏, 沖田 直, 高瀬貞夫, 遠藤実, 糸山泰人
Neuroimmunology 8: 140-141, カイニン酸による海馬障害ラット脳でのケモカイン・ケモカイン受容体の変化	2000年		鈴木靖士, 小野寺宏, 永田哲也, 義江 修, 糸山泰人

刊行書籍または雑誌名（雑誌のときは雑誌名， 巻号数，論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Neuroimmunol 8: 138-139, ヒト胸腺の加齢変化	2000年		小野寺宏, 永田哲也, 藤原一男, 鈴木靖士, 田郷英昭, 糸山泰人
J Neurol Sci 166: 53-57, Changes in the clinical phenotypes of multiple sclerosis during the past 50 years in Japan	1999年		Kira J, Yamasaki K, Horiuchi I, Ohyagi Y, Taniwaki T, Kawano Y
AIDS Research and Human Retroviruses 15: 1453-1460, Acquisition of HIV type 1 resistance by β -chemokine-producing CD4 ⁺ T cells	1999年		Maeda N, Koyanagi Y, Misawa N, Miyano-Kurosaki N, Kira J, Yamamoto N
Brain 122: 1689-1696, HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: neuroimaging and immunogenetic studies	1999年		Yamashaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Mihara F, Ito H, Nishimura Y, Kira J
J Neurol Sci 166: 77-80, Heightened IgE response to mite antigens in inflammatory neuropathies	1999年		Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Matsuo H, Minohara M, Nakamura T, Hashiguchi H, Yamada T, Kira J
J Neurol Sci 167: 102-106, Motor and somatosensory evoked potential findings in HTLV-I-associated myelopathy	1999年		Suga R, Tobimatsu S, Kira J, Kato M
J Neurol Sci 162: 53-57, Clinical, immunological and MRI features of myelitis with atopic dermatitis (atopic myelitis)	1999年		Kira J, Kawano Y, Horiuchi I, Yamada T, Imayama S, Furue M, Yamasaki K
J Neurol Sci 172: 17-24, Th1 dominance in HAM/TSP and the opticospinal form of multiple sclerosis versus Th2 dominance in acute myelitis with mite antigen-specific IgE	2000年		Horiuchi I, Kawano Y, Yamasaki K, Minohara M, Furue M, Ohyagi Y, Miyasaki T, Kira J
Intern Med, Hyperprolactinemia in opticospinal multiple sclerosis	(in press)		Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, Kira J
Tissue Antigens, Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: Clinical phenotypes and gender as important factors	(in press)		Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, Kikuchi S, Minohara M, Horiuchi I, Tsukishima E, Sasaki H, Hamada T, Nishimura Y, Tashiro K, Kira J
J Neurol Neurosurg Psychiatry, Acute myelitis following asthma attacks with onset after puberty	(in press)		Horiuchi I, Yamashaki K, Osoegawa M, Ohyagi Y, Okayama A, Kurokawa T, Yamada T, Kira J
第9回国際痒みシンポジウム記録集, アトピー性脊髄炎の臨床的, 免疫学的, 病理学的検討	(in press)		吉良潤一, 小副川学, 菊池仁志
神経治療 16: 395-397, 人免疫グロブリン大量療法を試みた封入体筋炎の1例	1999年		緒方勝也, 山田 猛, 田中公裕, 谷脇考恭, 吉良潤一
臨床神経 39: 352-355, 胸腺摘出後に慢性関節リウマチを発症した肢帯型重症筋無力症の1例	1999年		荒木栄一, 山田 猛, 今磯泰幸, 原英夫, 吉良潤一
臨床神経 39: 452-455, 思春期発症の Hopkins 症候群の1症例	1999年		岡山 晶, 原 英夫, 重藤寛史, 山田 猛, 吉良潤一
臨床神経 39: 570-572, 爪根部の発赤腫脹をともない, 神経学的3徴候を呈したライム病の1例	1999年		村上郁子, 原 英夫, 重藤寛史, 山田 猛, 磯貝恵美子, 吉良潤一
脳と神経 51: 455-464, 一過性に抗 GM 1 抗体陽性となり γ グロブリン静注療法にて電気生理学的所見に改善が見られた下位運動ニューロン疾患の男性例	1999年		菊池仁志, 河野祐治, 堂浦克美, 河村忠雄, 谷脇考恭, 山田 猛, 加藤元博, 岩城 徹, 吉良潤一
臨床神経 39: 817-820, 成人発症の水痘後にみられた脊髄神経根炎の1例	1999年		小副川学, 荒川健次, 荒木栄一, 谷脇考恭, 山田 猛, 吉良潤一

刊行書籍または雑誌名(雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
臨床神経 39: 639-642, 多発性筋炎と皮膚血管炎を呈した骨髄異形成症候群の1例	1999年		前田喜久, 荒川健次, 荒木栄一, 菊池仁志, 池添浩二, 谷脇考恭, 吉良潤一
臨床神経 39: 836-841, 起立性低血圧, 難治性吃逆, 嘔吐等の自律神経症候のみの再発を呈した多発性硬化症の1例	1999年		久場博司, 荒川健次, 谷脇考恭, 前田喜久, 山田 猛, 吉良潤一
整形外科 11: 897-903, アトピーを伴う脊髄炎	1999年		吉良潤一
アレルギー科 17: 52-60, アトピー性脊髄炎	1999年		吉良潤一, 堀内 泉
内科 83: 101-106, 内科診療における Pros & conS アトピーを基盤とする脊髄炎は存在するか	1999年		吉良潤一, 堀内 泉
臨床神経 39: 19-20, DPB1*0501 関連視神経脊髄炎とアトピー性脊髄炎: 新しい疾患概念の提唱	1999年		吉良潤一
脊髄脊椎ジャーナル 12: 603-611, 多発性硬化症—免疫・遺伝学的見知 update	1999年		吉良潤一
臨床検査 43: 1648-1655, 多発性硬化症. シリーズ最新医学講座 遺伝子診断 Application 編	1999年		三野原元澄, 吉良潤一, 西村泰治
Intern Med 38: 521, Focal brain lesions in acquired immunodeficiency syndrome: DNA diagnosis and further monitoring	1999年		Kira J
生体の科学 50: 371-372, 多発性硬化症	1999年		三野原元澄, 吉良潤一
神経免疫学 7: 189-195, 多発性硬化症	1999年		山崎賢二, 吉良潤一
モダンフィジシャン 19: 1439-1442, 急性散在性脳脊髄炎, HAM	1999年		山崎賢二, 吉良潤一
日本皮膚科学会雑誌 109: 1992-1995, アトピー性脊髄炎	1999年		吉良潤一
神経化学 38: 48-52, 免疫性神経疾患のトピックス	1999年		吉良潤一
臨床皮膚科, アトピー性脊髄炎	(in press)		堀内 泉, 吉良潤一
炎症, アトピー性脊髄炎	(in press)		吉良潤一
脳と神経, アトピー性脊髄炎とその周辺	(in press)		吉良潤一
臨床病理, 多発性硬化症の画像診断と機能診断	(in press)		吉良潤一
Intern Med, A novel feature disclosed in opticospinal multiple sclerosis in Asians	(in press)		Kira J
今日の治療指針 2001年版—私はこうして治療している, pp263-264, HTLV-I-associated myelopathy	1999年	医学書院	吉良潤一
アトピー性皮膚炎, 診療のストラテジー, pp99, アトピー性脊髄炎	1999年	分光堂	吉良潤一
免疫学からみた神経系と神経疾患, pp231-340, 多発性硬化症	1999年	日本医学館	河野祐治, 吉良潤一
別冊医学のあゆみ, pp252-254, 神経疾患—state of arts. Ver. 1 抗神経抗体の種類と特徴	1999年	医歯薬出版	村井弘之, 吉良潤一
Annual Review 神経 2000, pp90-98, ダニ感染(含アトピー性脊髄炎)	2000年	中外医学社	村井弘之, 吉良潤一
Annual Review 神経 2000, pp227-234, Th1/Th2 helper T cell と脱髄疾患	2000年	中外医学社	堀内 泉, 吉良潤一
Allergy 21st Century No. 2 特集: アレルギー症状の発現に神経系はどう関与しているか, pp13-16, 先行するアトピー性疾患とその後に生じる脊髄や末梢神経の炎症	2000年	トーレラザール・マッチャン	小副川学, 吉良潤一
今日の治療指針 2001年版—私はこうして治療している, 多発性硬化症	(in press)	医学書院	吉良潤一
Annals of Neurology 45: 758-767, Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barré syndrome with a predominantly distal weakness without cranial nerve impairment and sensory disturbance	1999		Hao Q, Saida T, Yoshino H, Kuroki S, Nukina M, Saida K

刊行書籍または雑誌名(雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Internal Medicine 38: 636-642, Long-term open-trial of Mizoribine with prednisolone in 24 patients with multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging outcome	1999		Saida K, Zhigang Z, Ozawa K, Konishi T, <u>Saida T</u>
内科 83: 46-49, <内科医にとって重要な臓器特異的自己免疫疾患> 多発性硬化症	1999. 1		齋田孝彦, 郝 琦, 張 華
臨床神経学 39: 114-115, 多発性硬化症の診断と治療における MI	1999. 1		齋田孝彦
神経免疫学 7: 60-61, 多発性硬化症髄液リンパ球サブセットの解析および MRI 所見との関連についての検討	1999. 2		王 会雲, 松井 真, 西口悦子, 齋田孝彦
医学のあゆみ 439-443, 神経疾患—state of arts 多発性硬化症—治療と病因の新展開	1999		齋田孝彦
炎症と免疫 7: 68-73, Guillain-Barré 症候群の病因における Campylobacter jejuni 感染の役割	1999		黒木茂一, 齋田孝彦
日本臨床 57: 561-563, 広範囲 血液・尿化学検査, 免疫学的検査(3)その数値をどう読むか—抗 GM 1 および GQ1b ガングリオシド抗体	1999		尾林 博, 西村公孝, 齋田孝彦, 長谷川剛二, 中村真澄, 近藤元治
Brain and Nerve 51: 127-135, NI-OS (乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン) の慢性炎症性脱髄性多発性神経根炎における治療効果—第II相多施設共同試験—	1999. 2		久保 保, 目崎高広, 梶 龍児, 木村 淳, 濱口勝彦, 平山恵造, 金澤一郎, 宮武 正, 萬年 徹, 古和久幸, 柳澤信夫, 後藤幾生, 納 光弘, 神田益太郎, 田代邦雄, 馬場正之, 黒岩義之, 長友秀樹, 満間照典, 繁田幸男, 齋田孝彦, 中島健二, 川村純一郎, 村井由之, 橋本修治, 廣瀬源二郎, 小森哲夫, 吉田充男, 木内貴弘
J Immunol 162: 1811-1817, Identification of autoimmune T-cells among in vivo expanded CD25+ T-cells in multiple sclerosis	1999		Illés Z, Kondo T, Yokoyama K, Ohashi T, <u>Tabira T</u> , Yamamura T
Glia 28: 265-271, Serial analysis of gene expression in a microglial cell line	1999		Inoue H, Sawada M, Ryo A, Tanahashi H, Wakatsuki T, Hada A, Kondoh N, Nakagaki K, Takahashi K, Suzumura A, Yamamoto M, <u>Tabira T</u>
J Neuroimmunol 100: 149-155, Autonomic regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-4 knockout mice	1999		Pál E, Yamamura T, <u>Tabira T</u>
脳の科学 21(1): 73-78, 非炎症性神経疾患とサイトカイン	1999		田平 武
別冊日本臨床 27: 423-426, 同心円硬化症(Baló), 神経症候群—その他の神経疾患を含めて—II	1999		田平 武
Neuroimmunology 7(1): 28-29, HLA-DR2 トランスジェニックマウスから樹立した proteolipid protein 95-116 特異的 T cell line の性状について	1999		川村和之, 山村 隆, 福井宣規, 笹月健彦, Chella S. David, 猪子英俊, 田平 武
Neuroimmunology 7(1): 30-31, β 2-microglobulin +/- マウスにおける hyperacute EAE の誘導とその解析	1999		張 本寧, 何 維, 陳 京涛, 吳 玉章, 川村和之, 田平 武, 山村 隆
Neuroimmunology 7(1): 32-33, Enhancement of active and passive EAE by T cell receptor peptide specific T cells	1999		Fazekas G, <u>Tabira T</u> , Yamamura T
Proc Natl Acad Sci USA 96(7): 3848-3853, HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy	1999 Mar		Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, Bunce M, Ogg GS, Welsh KI, Weber JN, Lloyd AL, Nowak MA, Nagai M, Kodama D, Izumo S, Osame M, Bangham CR

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Clin Diagn Lab Immunol 6(3): 316-322, Marked suppression of T cells by a benzothioephene derivative in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	1999 May		Makino M, Azuma M, Wakamatsu SI, Suruga Y, <u>Izumo S</u> , Yokoyama MM, Baba M
J Neurol 246(5): 358-364, Activation of macrophages/microglia with the calcium-binding proteins MRP14 and MRP8 is related to the lesional activities in the spinal cord of HTLV-I associated myelopathy	1999 May		Abe M, Umehara F, Kubota R, Moritoyo T, <u>Izumo S</u> , Osame M
Neurovirol 5(3): 241-248, Detection of human T-lymphotropic virus type I p40tax protein in cerebrospinal fluid cells from patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	1999 Jun		Moritoyo T, <u>Izumo S</u> , Moritoyo H, Tanaka Y, Kiyomatsu Y, Nagai M, Usuku K, Sorimachi M, Osame M
J Virol 73(6): 4575-4581, The role of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected dendritic cells in the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	1999 Jun		Makino M, Shimokubo S, Wakamatsu SI, <u>Izumo S</u> , Baba M
J Neuroimmunol 3; 98(2): 221-226, Increased levels of soluble Fas ligand in CSF of rapidly progressive HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients	1999 Aug		Saito M, Nakamura N, Nagai M, Shirakawa K, Sato H, Kawahigashi N, Furukawa Y, Usuku K, Nakagawa M, <u>Izumo S</u> , Osame M
J Acquir Immune Defic Syndr 22: 200-207, Molecular pathologic analysis of the tonsil in HTLV-I-infected individuals	1999 Nov		Takenouchi N, Matsuoka E, Miritoyo T, Nagai M, Katsuta K, Hasui K, Ueno K, Eizuru Y, Usuku K, Osame M, Isashiki Y, <u>Izumo S</u>
J Neuroimmunol 102: 1-7, CD44 splice variant involvement in the chronic inflammatory disease of the spinal cord: HAM/TSP	2000 Jan		Matsuoka E, Usuku K, Jonosono M, Takenouchi N, <u>Izumo S</u> , Osame M
Neuroreport 10: 1-4, Enhancement of TNF- α production by ganglioside GM2 in human mononuclear cell culture	1999 年		Mizutani K, Oka N, Akiguchi I, Stoi H, Kawasaki T, <u>Kaji R</u> , Kimura J
Brain 122: 797-798, Facts and fallacies on anti-GM1 antibodies: physiology of motor neuropathies	1999 年		<u>Kaji R</u> , Kimura J
Muscle Nerve, in press, Effect of maturation on nerve excitability in an experimental model of threshold electrotonus	2000 年		Yang Q, <u>Kaji R</u> , Hirota N, Kojima Y, Takagi T, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H
Muscle Nerve, in press, Chronic motor axonal neuropathy associated with antibodies monospecific for N-acetylgalactosaminyl GD1a	2000 年		<u>Kaji R</u> , Kusunoki S, Mizutani K, Oka N, Kojima Y, Kohara N, Kimura J
Muscle Nerve 22: 1739-1740, Multifocal motor neuropathy and Lewis-Sumner syndrome: a clinical spectrum	1999 年		Mezaki T, <u>Kaji R</u> , Kimura J
Brain 123, in press, Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy	2000 年		<u>Kaji R</u> , Bostock H, Kohara N, Murase N, Kimura J, Shibasaki H
神経免疫学 8: 106-107, ガングリオシド GD1a, GT1b, GM 3 に対する IgM 抗体が認められた脱髄性感覚運動ニューロパチー	2000 年		水谷江太郎, 岡 伸幸, 楠 進, 梶龍兒, 目崎高広, 秋口一郎, 柴崎 浩
Brain Res 819(1-2): 170-173, Protective effects of the TNF-ceramide pathway against glutamate neurotoxicity on cultured mesencephalic neurons	1999 年 2 月		Sinpo K, <u>Kikuchi S</u> , Moriwaka F, Tashiro K
J Neurol Sci 166(1): 47-52, Association of vitamin D receptor gene polymorphism with multiple sclerosis in Japanese	1999 年 6 月		Fukazawa T, Yabe I, <u>Kikuchi S</u> , Sasaki H, Hamada T, Miyasaka K, Tashiro K

刊行書籍または雑誌名 (雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Neurol Sci 171(1): 49-55, CTLA-4 gene polymorphism may modulate disease in Japanese multiple sclerosis patients	1999年12月		Fukazawa T, Yanagawa T, <u>Kikuchi S</u> , Yabe I, Sasaki H, Hamada T, Miyasaka K, Gomi K, Tashiro K
J Neurol (in press), Genomic HLA profiles in Hokkaido—the northernmost main island of Japan: important roles of DPB1 and DQB1 alleles	2000年		Fukazawa T, <u>Kikuchi S</u> , Sasaki H, Yabe I, Miyagishi R, Hamada T, Tashiro K
Biomed & Pharmacother (in press), Genetics of multiple sclerosis	2000年		Fukazawa T, Sasaki H, <u>Kikuchi S</u> , Tashiro K
Tissue Antigens (in press), Both the HLA-DPB1 and -DRB1 alleles correlate with risk for multiple sclerosis in Japanese: clinical phenotypes and gender as important factors	2000年		Fukazawa T, Yamasaki K, Ito H, <u>Kikuchi S</u> , Minohara M, Horiuchi I, Tsukishima E, Sasaki H, Hamada T, Nishimura Y, Tashiro K
Neurosci Lett 260: 157-160, Anti-GD1b antibody-mediated trkC downregulation of dorsal root ganglia neurons	1999		Hitoshi S, <u>Kusunoki S</u> , Tsuji S, Kanazawa I
Muscle Nerve 22: 1461-1465, Sensori-motor polyneuropathy associated with chronic lymphocytic leukemia, IgM anti-gangliosides antibody and HTLV-I infection	1999		Mitsui Y, <u>Kusunoki S</u> , Hiruma S, Akamatsu M, Kihara M, Hashimoto S, Takahashi M
Muscle Nerve 22: 778-779, An unusual case of facial diplegia	1999		Takiyama Y, Sato Y, Sawada M, Nishizawa M, Nakano I, <u>Kusunoki S</u>
J Neurol Sci 168: 85-89, Serum antibody against a peripheral nerve myelin ganglioside, LM1, in Guillain-Barre syndrome	1999		Yako K, <u>Kusunoki S</u> , Kanazawa I
Ann Neurol 45: 400-403, Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy	1999		<u>Kusunoki S</u> , Hitoshi S, Kaida K, Arita M, Kanazawa I
Muscle Nerve 22: 1071-1074, Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia	1999		<u>Kusunoki S</u> , Chiba A, Kanazawa I
Muscle Nerve 22: 1426-1431, Clinicopathological study of an autopsy case with sensory-dominant polyradiculoneuropathy with antiganglioside antibodies	1999		Obi T, Murakami T, Takatsu M, <u>Kusunoki S</u> , Serizawa M, Mizoguchi K, Koike R, Nishimura Y
Neurosci Lett 273: 33-36, Degeneration of rabbit sensory neurons induced by passive transfer of anti-GD1b antiserum	1999		<u>Kusunoki S</u> , Hitoshi S, Kaida K, Murayama S, Kanazawa I
Brain 123: 116-124, Guillain-Barre syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a	2000		Kaida K, <u>Kusunoki S</u> , Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I
Muscle Nerve, in press, Chronic motor axonal neuropathy associated with antibodies monospecific for N-acetylgalactosaminyl GD1a	in press		Kaji R, <u>Kusunoki S</u> , Mizutani K, Oka N, Kojima Y, Kohara N, Kimura J
Am J Med Sci, in press, Antiglycolipid antibodies in GBS and autoimmune neuropathies	in press		<u>Kusunoki S</u>
臨床神経学 39: 527-530, 抗 GD1b IgG 抗体が陽性で小脳症状をともなった Guillain-Barré 症候群の 1 例	1999		荒木俊彦, 楠 進, 荒井裕至, 赫 彰郎
臨床神経学 39: 93-95, 自己免疫性ニューロパチーの成因と抗ガングリオシド抗体	1999		楠 進
臨床神経学 39: 538-541, 血清抗 Gal-C IgM 抗体陽性の pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome と考えられた 1 例	1999		粕谷潤二, 宮蘭尊仁, 竹永 智, 有村公良, 納 光弘, 楠 進
神経内科 51: 284-286, 多相性 F 波を認めた Fisher 症候群の 1 例	1999		落合 淳, 片山泰司, 茂木禧昌, 古池保雄, 楠 進