

神経—免疫—内分泌 免疫異常による神経疾患

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

オオ タ ヨウ ヘイ
太 田 宏 平

(受付 平成8年2月21日)

Immune Abnormality in Neurological Diseases

Kohei OTA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Multiple sclerosis (MS) is thought to be an autoimmune disease mediated by T cells respond to central nervous myelin antigens including myelin basic protein (MBP) and proteolipid protein because of their encephalitogenic potentials in experimental autoimmune encephalomyelitis, animal model of MS. We report a higher frequency of T cell lines reactive to MBP between residues 84-102 in patients with MS in both Caucasians and Japanese, so it is likely that MBP reactive T cells for this region have an important role in the etiology of patients with MS. Guillain-Barré syndrome (GBS) in which anti-glycolipid antibodies were proved in recently years is considered as another typical neuroimmunological disease however it is still examined whether anti-neuronal antibody (ANA) is a primary cause of demyelination in GBS. In addition to GBS, other specific ANAs were detected in paraneoplastic neurological syndrome such as Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic cerebellar degeneration and paraneoplastic sensory neuropathy. And investigations of such ANAs in the various neuroimmunological disorders are becoming useful diagnostic tools.

1. 神経と免疫

神経免疫学とは広義には神経系と免疫系の相互関係や重なり合う領域を対象とする学問と定義できる。神経系、免疫系に内分泌系を加えて神経内分泌免疫学(neuroendocrine immunology)、免疫と神経内分泌系の連絡 (immune-neuroendocrine communication) という造語もみられる¹⁾²⁾。これらの諸器官の主な機能は生体に対する種々のストレスに対応し生体の恒常性の維持であり、それぞれ密接な調節機構、相互作用を介してその役割を果たしている(図1)。またある特定の蛋白分子がそれぞれの系において共通に存在するが、しかし、その系固有の異なった作用を有することもある。例えば、interleukin-1 (IL-1) はマクロファージで

産生され初めての白血球増殖調節因子として同定されたことがその名前の由来であるが、免疫系のみならず、神経系ではミクログリアで産生されたり、神経内分泌の中樞である視床下部での存在も知られ、また、視床下部の神経や、下垂体細胞ではIL-1受容体が証明され、感染時の体温調節や視床下部、副腎系に直接関与していると考えられている。また、免疫系が神経系や内分泌系に対して関与することや、逆に免疫系の神経系や内分泌系による調節が存在することも明らかとなり、それぞれの系の障害が他の系の異常を来すことは容易に想像される。例えば、神経系は自律神経系を介する免疫系の調節機構があり、生体の抵抗力などに影響していることは、病は気からということわ

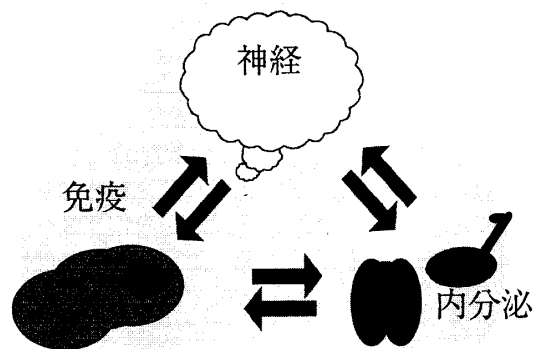


図1 神経系，免疫系，内分泌系の相互関連

ざがあるように過度のストレスにより免疫力が低下し病気になりやすいとか，逆に気が張っているときは風邪などめったにひかないなどよく言われるが，これもあながち根拠のないことではない。このようにこれらの神経，免疫，内分泌系の相互関係や，関連領域のことはまだまだ不明の点多く，また生体にとっては重要な機能を営んでいると思われるが，今後，より一層の解明が待たれる。

神経免疫学にはもう一つの狭義の意味があり，免疫異常により神経障害を呈する疾患を対象とする学問と定義できる。そして，臨床的にはこちらの意味でよく使われる。神経疾患の中では多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS)，ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, 以下 GBS) や重症筋無力症などがその代表的疾患であり，またこれらの動物モデルである実験性アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis, 以下 EAE) や実験性アレルギー性神経炎 (experimental allergic neuritis, 以下 EAN) などの発症機構の解明やその治療に関することがテーマの中心となっている。以下，神経免疫疾患の代表例である MS と GBS を中心に自己免疫学的機序について自験例を交えて概説する。

2. MS の免疫学的機序の解明

1) 中枢神経の脱髄を来す T 細胞を介する自己免疫疾患か？

MS は，血液中 suppressor inducer T 細胞の低下，血液や髄液中活性化 T 細胞の増加，自己リンパ球混合反応の低下などの免疫学的異常³⁾⁴⁾と副

腎皮質ホルモンやインターフェロン β による免疫治療でその経過を変化させうる⁵⁾⁶⁾ことから，免疫学的機序の介在する疾患と考えられている。さらに，MS では主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex, 以下 MHC) のクラス II 抗原である DR2, DQw1 を高頻度に伴っている⁷⁾⁸⁾ことから免疫学的側面を有していることが示唆されている。また，動物モデルである EAE では自己のミエリン抗原特異的 T 細胞により発症することが知られ，ミエリン抗原や対応する T 細胞受容体 (T cell receptor, 以下 TCR) の解析が進み，特定の TCR を有するミエリン抗原特異的 T 細胞が病気を引き起こすことが証明⁹⁾¹⁰⁾された。また，近年，ヒトの血液中にもミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein, 以下 MBP) やプロテオリピッド蛋白 (proteolipid apoprotein, 以下 PLP) などの自己ミエリン抗原特異的 T 細胞が証明され，MS においてもこれら T 細胞の関与する発症機構の解明が精力的に行われている。しかし，これまでのところ，脳抗原特異的 T 細胞による MS 発症の直接的な証明はない。

2) MS におけるミエリン抗原特異的 T 細胞

1980年代より MS におけるミエリン抗原，特に MBP に対する反応性については精力的に検索が行われたが，MS 患者でも末梢血中の MBP 特異的 T 細胞の頻度は低く，多種多様の抗原特異性を有する T 細胞集団である末梢血単核球を直接検査の対象とした実験では，MBP に対する反応性については健常人と有意差を見いだすことはできなかった。そこで我々は，欧米人 MS 患者，他の神経疾患患者や正常コントロールから 15,000 を越える短期培養 T 細胞株を作製し，MBP に対する T 細胞の特異性について各群で比較検討した¹¹⁾。正常コントロールでは 1,742 株の T 細胞株中 73 株の MBP 株が確立されその頻度は $4.7 \pm 1.6\%$ であり，他の神経疾患患者では 2,880 株中 118 株 ($4.1 \pm 1.0\%$) が MBP 株であった。また，MS では 7,746 株中 554 株 ($7.2 \pm 2.4\%$) が MBP 株であった。培養細胞総数で除したその頻度は正常コントロール，他の神経疾患，MS ではそれぞれ $2.4 \pm 0.8 \times 10^{-7}$, $2.1 \pm 0.5 \times 10^{-7}$, $3.6 \pm 1.2 \times 10^{-7}$ と MS で増

加していたが有意差をみとめるまでは至らなかった(表1)。

ついでMBPをほぼ網羅する複数の合成ペプチド(MBPアミノ酸配列1-20, 11-30, 21-40, 31-50, 41-60, 51-70, 61-82, 71-92, 84-102, 93-112, 113-132, 124-142, 143-168)に対するT細胞増殖反応を行い抗原特異部位の検討をした。その結果, MBPの抗原特異部位はMBP 84-102にあることが解明され, さらにMBP 84-102に対するT細胞株がDR2陽性のMSでコントロールに比べ有意に増加していることをみとめた。一方, MBP 143-168に対するT細胞株はDRw11を有するMS, コントロール群でともに高頻度にとめ, これは第二の抗原特異部位と考えられた(図2, 3)。このMBPの抗原特異部位とDR2, DRw11の強い相関はMS患者を含む家族から確立したT細胞株の検索でも同様にみとめられ, また, 抗原特異部位であるMBP 84-102は抗原提示の際にDR2とDQw1の制限を受けることを複数のMBP細胞

株で証明した。他の報告でもヒトMBP抗原特異部位は同一の部位にあることが証明されている^{12)~15)}。

さらにこれらのMS患者から確立したMBP 84-102特異的T細胞株についてTCRの β 鎖の多様性について検討した¹⁶⁾。一部のMS患者ではこれらのTCR β 鎖可変領域の遺伝子再構成の様式は非常に限定され, 多くのT細胞株はV β 17, V β 12を有していた。以上の結果より, MBP特異的T細胞がMSの病態に深く関与し, 特にMBP84-102の部位は, DR2を有するMS患者では脳炎惹起部位である可能性が示唆された。また, 自己抗原の提示がMHCの制限を受け, 特定のTCRを有する抗原特異的T細胞が介在する病態がMSでも, 動物モデルと同様にみとめうる事が推察された。

3) 日本人対象におけるミエリン抗原特異的T細胞

EAEではMBPの脳炎惹起部位は実験動物の

表1 MSとコントロールにおけるMBP特異的T細胞株

	Controls	Other neurological disease	Patients with MS
Subject number	6	10	23
Age	30.3 \pm 1.5	38.7 \pm 3.2	34.2 \pm 1.4
MBP line/ total T cell line	73/1742 lines (4.7 \pm 1.6%)	118/2880 lines (4.1 \pm 1.0%)	554/7746 lines (7.2 \pm 2.4%)
Frequency of MBP line($\times 10^{-7}$)	2.4 \pm 0.8	2.1 \pm 0.5	3.6 \pm 1.2

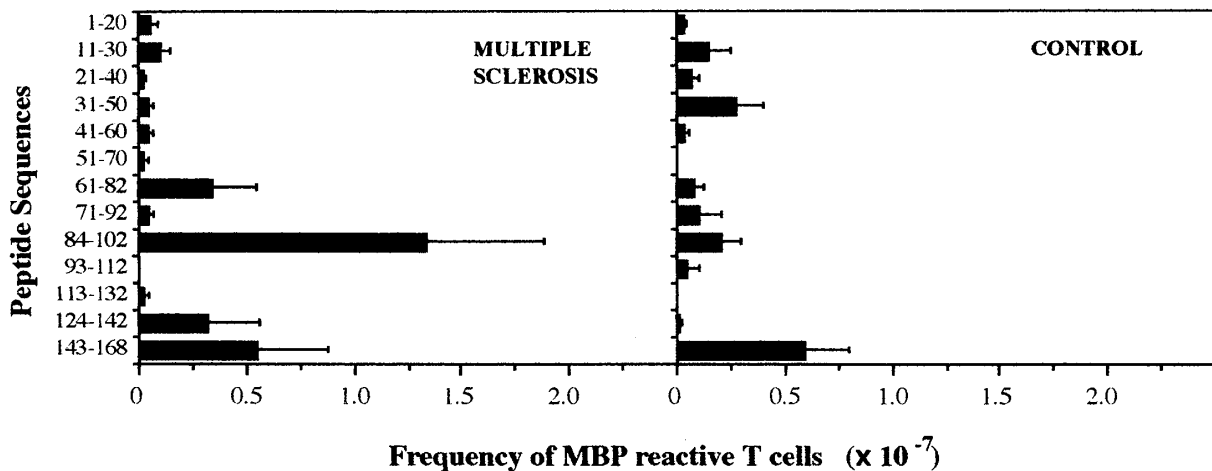


図2 MBPペプチドに反応するT細胞株の頻度

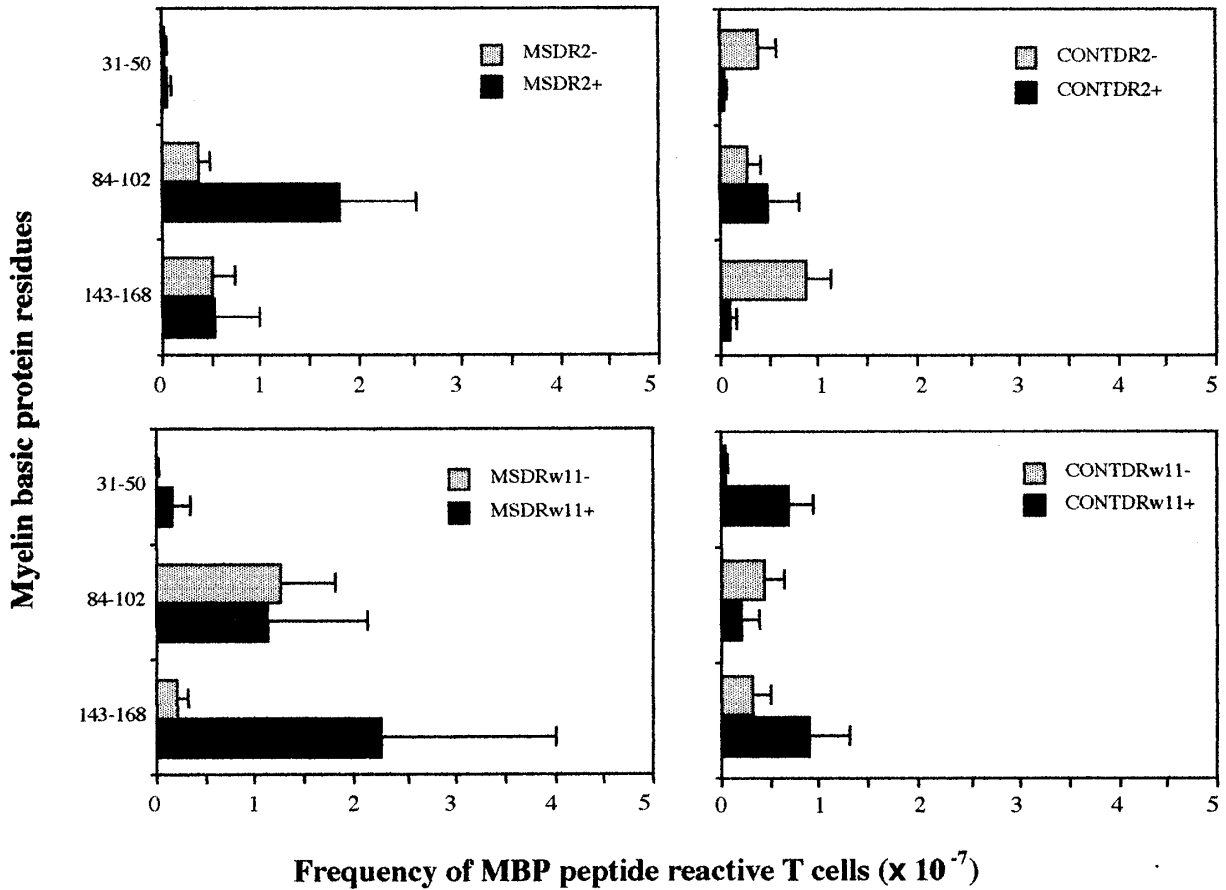


図3 MBP 特異的 T 細胞株と MHC との関連

種, 系統で異なっている^{17)~20)}。それゆえ, 純系の実験動物に比べより複雑な遺伝的背景を有するヒトでは, 脳抗原の抗原特異部位は人種間で異なる可能性も考えられる。一方, MS の有病率については欧米では高く, 日本を含む極東アジアではその頻度は1/10から1/50と少なく, 人種差がみとめられ, その発症にも遺伝的要素の強い関与が示唆される。それゆえ, 神経組織の脱髄を引き起こす, たとえば MBP などの抗原特異部位とこれを認識する MHC や T 細胞の TCR などの諸分子の組み合わせが人種により異なっている可能性なども考えられる。しかし, これまで異なる人種間における MBP の抗原特異部位の差異や特定の MHC class II 抗原との関連については報告はなかった。

今回, 我々は, 日本人のコントロールと MS 患者より MBP 特異的 T 細胞株を作製し, MBP 株の出現頻度や MBP の抗原特異部位, 特定の

MHC との相関について解析し, 前述の欧米人での結果と比較検討した²¹⁾²²⁾。方法は欧米人を対象にした研究で用いた同じ短期 T 細胞クローニング法で行った。コントロール 8 例では培養を行った培養 T 細胞株中における MBP 株の出現頻度の平均は $4.8 \pm 3.2\%$ であった。一方, MS 患者 8 例の MBP 株の出現頻度の平均は $8.2 \pm 3.6\%$ であり培養細胞総数で除したその頻度はコントロール, MS ではそれぞれ $2.4 \pm 1.6 \times 10^{-7}$, $4.1 \pm 1.8 \times$

表2 日本人対象における MBP 特異的 T 細胞株

	Controls	Patients with MS
Subject number	8	8
Age	30.5 ± 5.7	29.1 ± 6.9
MBP line/ total T cell line	44/981 lines ($4.8 \pm 3.2\%$)	61/761 lines $8.2 \pm 3.6\%$ (p=0.06)
Frequency of MBP line ($\times 10^{-7}$)	2.4 ± 1.6	4.1 ± 1.8

10^{-7} とコントロールに比べ MS で有意差はみとめられないが増加していた (表 2)。

また, MBP 株の抗原特異部位について検討するとコントロールでは MBP 84-102, 143-168 に対しそれぞれ得られた全 MBP 株 44 株中の 15 株 (30.1%), 10 株 (22.7%) とこの二つで過半数を超えて反応を示した。MS では, コントロールと同様に MBP 84-102, 143-168 に対し全 MBP 株 61 株中, 22 株 (36.1%), および 8 株 (13.1%) が反応を示し, これらの部位に対しより多くの反応性のみとめられた。特に MBP 84-102 に対しては MS 群でコントロール群に比べその頻度は増加を示したが, 両群間で有意差はみとめられなかった (図 4)。

次に各対象の MHC class II 抗原の検索をし, 特定の MHC class II 抗原を保有する対象が特定

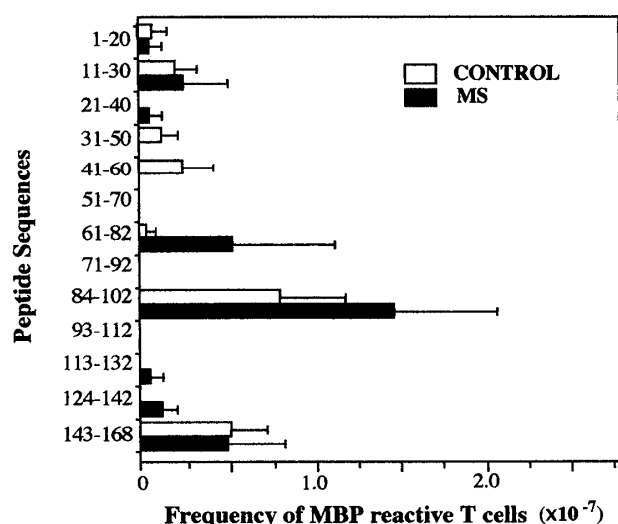


図 4 日本人対象における MBP ペプチドに反応する T 細胞株の頻度

の MBP 抗原特異部位に対する MBP 株を有するか否かについて検討した。MS 群では DR2 のサブタイプである DR15 が 8 例中 4 例にみとめられたが, MBP 84-102 に対する T 細胞株との相関は推計学的有意差はみとめられなかった。コントロール群では DR4, DRw14, DQw1 を 8 例中 5 例と比較的多数例でみとめたが, DRw14 陽性対象群で MBP 84-102 に対する MBP 株を有する組み合わせが推計学的に有意な相関を示した。コントロール群で DRw14 を有する者は DRw14 を有しない者に比べ MBP 84-102 に対する T 細胞株が多く出現したことは MBP 84-102 は欧米人対象のみとめられた DR2 に加え複数の MHC と優先的な組み合わせがあることが示唆された。

以上の結果は, 日本人 MS でも MBP に対して免疫系が賦活され, さらに MBP 84-102 特異的 T 細胞株を多数みとめたことから, MBP 84-102 が日本人でも MBP の抗原特異部位の一つであり, 日本人と欧米人の間で少なくとも MBP の抗原特異部位は変わらないと考えられた。また, MS 患者で MBP 84-102 に対し群発的な MBP 株を樹立できたことはこの部位が MS の標的抗原である可能性も示唆された。この MBP の中央部分である MBP 84-102 はラット, マウスの EAE でも, 脳炎惹起部位としてみとめられている^{23)~26)}。また, この部位のアミノ酸配列は非常によく保存され, 動物種を越えて共通であることは生物学的に重要な意味を持つかも知れない。抗原性を有しやすい特定の amino acid 配列が存在することは生化学的に推定され, この部位にも T 細胞抗原特異部位として有効な配列を有している²⁷⁾。EAE とは異なりヒト

表 3 髄液由来 MBP 特異的 T 細胞株の頻度

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	mean	±SD
Set up wells	16	20	6	33	23	18	5	20	10	16.8	8.8
Total CSF cells (×10 ⁴)	1.6	6.0	0.6	3.3	2.3	1.8	0.5	2.0	1.0	2.1	1.7
MBP lines number	5	4	0	1	3	1	3	0	0	1.9	1.9
Rate (/wells: %)	31.3	20.0	0.0	3.0	13.0	5.6	60.0	0.0	0.0	14.8	20.1
Frequency (/CSF cells: ×10 ⁻⁴)	<u>3.1</u>	<u>0.7</u>	<u>0.0</u>	<u>0.3</u>	<u>1.3</u>	<u>0.6</u>	<u>6.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>1.3</u>	<u>2.0</u>

ではこの抗原特異部位が、脳炎惹起部位か否かの検討を行うことは困難であるが、この部位が何らかの機序で免疫系に認識され、一定の役割を担っている可能性は十分に考えられた。

4) MS の髄液中 MBP 特異的 T 細胞株

MS ではより病巣に近い髄液中の T 細胞は血液中の T 細胞に比べ、病因に関与している可能性が考えられるため、髄液細胞から MBP 特異的 T 細胞株の樹立を試み、その発現頻度や抗原特異部位について血液由来の MBP 株の解析結果と比較検討した²⁸⁾。対象は 9 例の MS である。髄液由来 T 細胞株は個々の症例で 2 株から 30 株が得られ、その平均は 11.7 ± 9.5 株であった。髄液由来 MBP 株は個々の症例で 0 株から 5 株、総数 17 株 (平均 1.9 ± 1.9 株) を確立した。また、培養開始ウエル数に対する割合、培養髄液細胞総数で除した頻度はそれぞれ $14.8 \pm 20.1\%$ 、 $1.3 \pm 2.0 \times 10^{-4}$ であった (表 3)。

このように末梢血由来の MBP 特異的 T 細胞の頻度に比べても髄液由来 MBP 特異的 T 細胞の頻度は非常に高く、髄腔内での増加が示唆された。得られた MBP 株 17 株中、MBP 84-102 と MBP 蛋白のみで MBP ペプチドに反応をみとめない T 細胞株をそれぞれ 5 株、6 株をみとめた。症例 1 では得られた 5 株のうち 3 株が MBP 84-102 に対する MBP 株で培養開始時の髄液細胞数に対する頻度は 1.9×10^{-4} であった。しかし、髄液由来 MBP 株の出現頻度と特定の MHC class II 抗原との関連はみとめられなかった。

本研究では同一患者より確立した MBP 株の数に限りがあり抗原特異部位について確定はできなかったが、1 例の患者において複数の MBP 84-102 特異的 T 細胞株がみられたことより、症例によっては末梢血由来の MBP 株と同じ抗原特異部位と反応する MBP 株が増加しており MBP が MS の標的抗原の一つである可能性が強く示唆された。最近、髄液中のミエリン抗原に反応する T 細胞の報告^{29)~33)}は散見されるが、MS の病態を解明するには血液由来の T 細胞に加え、髄液由来の T 細胞の検討も必要であると考えられた。

5) 今後の展望

EAE では限定された TCR を有する MBP 特異的 T 細胞により脳炎が惹起され、MHC や TCR などの遺伝的因子の発症への関与もみとめられている。しかし、目標抗原が確定していない MS においては MBP 特異的 T 細胞株での解析に限っても、特定の TCR を有する T 細胞の増加などに関してはいくつかの報告の中でも一定の結果はみられていない。しかし、一卵性双生児での MS 発症率は MHC 不一致の兄弟に比べ高率であり、また、同じ一卵性双生児で両方が MS である場合には MBP 抗原刺激後の TCR のレパトリーの偏りは一致³⁴⁾、MHC が TCR を含む遺伝的要因の関与を強く示唆していることは確かである。さらに、TCR には対応抗原と結合する部位として相補性決定部位 (complementarity determining region 3, 以下 CDR3) が知られている。EAE の脳炎惹起性 T 細胞の CDR3 と共通するアミノ酸配列を有する T 細胞を MS の脱髄巣で証明したという報告³⁵⁾があったが、しかし、それらの T 細胞の抗原特異性は不明であり、必ずしもミエリン抗原特異的 T 細胞であると証明されたわけではない。

今後はこれらの脳浸潤 T 細胞のクローン増殖性や対応する抗原の同定が必要であり、ここで示した MBP 抗原特異部位などがその目的抗原か否かは注目される。また、我々の研究では MBP の抗原特異部位の明らかな人種差はないことが明らかとなったが、しかし、著しい MS 発症の違いを解明するためには PLP など、他の中枢抗原に関しても検索が必要であり、他の中枢抗原に反応する T 細胞の CDR3 を含む TCR の解析やそれらの人種間の相違などが今後、検討しなければならない重要な問題である。

3. 急性炎症性脱髄性多発神経炎

急性炎症性脱髄性多発神経炎 (acute inflammatory demyelinating polyneuritis, 以下 AIDP) は先行感染がみられ、比較的急速に進行する運動優位の末梢神経障害を来す疾患である。神経所見では深部腱反射は低下消失し、髄液検査では蛋白細胞解離がみられ神経末梢から神経根障害が示唆される。病理学的には末梢神経の脱髄が主

体であり、時に軸索の障害もみられる。GBS とこの亜系と考えられているフィッシャー症候群 (Fisher syndrome, 以下 FS) がこの代表的な疾患である。

1980年代, GBS の血漿交換療法の有用性に関する大規模な二重盲検法が行われ, その有用性が明らかにされ, 以後 GBS の治療として血液浄化療法が広く実施されるようになった。当時はこの効果の理論的裏付けの一つとして何らかの血漿因子, 特に末梢神経に対する自己抗体の存在が強く示唆されていたが, その本体は不明であった。しかし, ここ1990年代になり GBS や FS で末梢神経ミエリン糖脂質に対する抗体が高率に検出され^{36)~38)}, 疾患の指標のみならず病因としての有力な候補となっている。我々は脱髄性多発神経炎の

病態を解明するために, これらの自己抗体を含む液性因子と, 末梢ミエリン抗原特異的 T 細胞をはじめとする細胞性免疫能について検討した。

1) 末梢神経ミエリン糖脂質に対する抗体

対象は AIDP 27例 (GBS 20例, FS 7例) である。疾患対照として筋萎縮性側索硬化症15例, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuritis, 以下 CIDP) 8例の患者を検討した。GBS, FS は急性期に採血し血清を凍結保存した。抗糖脂質抗体の測定は40倍希釈の患者血清を用いて10種類 (GA1, GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, galactocerebroside) の糖脂質を抗原とした ELISA で行った。

その結果, AIDP 27例中19例 (70%) で何らか

表4 ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群と抗糖脂質抗体

Case	Sex	Age	Diagnosis	Cranial nerve involvement	Anti-ganglioside antibody
O. T.	M	35	GBS	III, IV, VI, VII	GO1b
T. Y.	M	50	GBS	VII, B	GM1, GD1b, GA1
K. A.	M	34	GBS	—	GD1a, GD1b, GM2, GM3
I. A.	M	35	GBS	—	GM1
S. T.	M	26	GBS	—	GM1, GD1b
K. T.	M	20	GBS	III, IV, VI, VII	GQ1b
T. K.	M	23	GBS	—	—
T. Y.	M	53	GBS	VII	—
H. K.	M	23	GBS	—	—
F. M.	M	63	GBS	—	GA1
S. T.	M	58	GBS	—	—
N. H.	M	47	GBS	III, IV, VI,	—
O. Y.	M	38	GBS	III, IV, VI, VII	GQ1b, GA1, GD1b, GD3, GT1b
K. K.	M	38	GBS	VII	—
F. Y.	M	21	GBS	III, IV, VI, VII	GQ1b
I. M.	F	23	GBS	VII	—
U. K.	M	76	GBS	—	—
K. A.	F	64	GBS	—	GM1, GD1b
M. A.	F	50	GBS	III, IV, VI, B	GQ1b, GT1b
M. K.	M	38	GBS	VII	GM1
T. K.	M	42	FS	III, IV, VI,	GQ1b
T. I.	F	38	FS	III, IV, VI,	GQ1b
N. K.	M	51	FS	III, IV, VI,	GQ1b
S. Y.	F	36	FS	III, IV, VI, VII, B	GQ1b
M. F.	F	50	FS	III, IV, VI, VII	GQ1b
H. I.	M	32	FS	III, IV, VI, VII, B	GQ1b
O. H.	F	63	FS	III, IV, VI	GQ1b

GBS: Guillain-Barré syndrome, FS: Fisher syndrome, B: Bulbar palsy.

の抗糖脂質抗体が検出された。GBS 20例中、発症4週以内の急性期に実施した18例で抗糖脂質抗体が検出されたのは13例でありその検出率は72%であった。陽性率の高頻度の抗糖脂質抗体を列挙すると、抗 GM1抗体は5例で陽性であり、また、抗 GQ1b抗体も5例で陽性であった。一方、FS 7例では全例が急性期例であり抗 GQ1b抗体が検出された。これに対して疾患対照である筋萎縮性側索硬化症、CIDP では1例も陽性者はみとめられなかった(表4)。

2) 抗 GQ1b抗体と疾患特異性

近年、FS や外眼筋麻痺を伴う GBS では抗 GQ1b抗体の増加がみられ、病因との関連はまだ議論の余地はあるが、少なくとも抗 GQ1b抗体の疾患特異性はかなり高いと報告された。本研究でも FS では全例で、また、GBS でも外眼筋麻痺をみとめた症例の5例中4例で抗 GQ1b抗体が陽性であった。また、ヒトの外眼筋支配神経の免疫組織学的方法を用いた検討では、特に、傍絞輪部では脊髄の末梢性運動神経に比べ GQ1bが強く染色され、ミエリン糖脂質には神経、および部位特異性があるため特定の疾患、出現する症状と陽性となる抗糖脂質抗体の対応があると推察されている。

3) *Campylobacter* 感染と抗糖脂質抗体

GBS や FS の先行感染として *Campylobacter jejuni* (CJ) が多くの症例で示唆されるようになった。我々の検討では CJ に対する血清抗体価(補体結合反応)を測定し得た14例中7例で上昇を認めた。対照コントロール群での陽性率は10%前後といわれており、この陽性率は他の研究報告とほぼ一致する頻度であった。陽性例での抗糖脂質抗体の内訳は、抗 GQ1b抗体陽性3例、抗 GM1抗体陽性2例、抗 GA1抗体陽性1例、残りの1例は GD1a, GT1b, GM2, GM3と複数の糖脂質に対し抗体上昇がみとめられた。CJ の菌体膜糖脂質と GQ1b, GM1などとの交叉反応性が報告されており、元々は細菌感染に対する抗体が特定の患者グループで脱髄性の末梢神経炎を惹起した可能性が強く示唆されている。

その後、先行感染と陽性となる抗糖脂質抗体と

の対応を示唆した検討はマイコプラズマ感染後の GBS では抗 galactocerebroside 抗体が上昇し、サイトメガロウイルス感染後の GBS で抗 GD1a抗体の上昇をみとめたなどと報告された。このように AIDP においては先行感染とその後の病態がかなり密接な関連があることが指摘されており、末梢神経障害に引き続く単なる二次的な免疫反応ではなく病因としての可能性が強く示唆されている。

4) 末梢神経ミエリン蛋白と T 細胞

広範な末梢神経の脱髄を来す炎症性脱髄性多発神経炎は、その経過より急性経過をとる AIDP と慢性再発性の経過をとる CIDP がある。AIDP では前述のごとく高頻度に血清抗糖脂質抗体や末梢神経ミエリン構成物である P2蛋白、P0糖蛋白に対する抗体の上昇をみとめ、これら自己抗体を含む液性因子の関与が強く示唆されている。一方、血清 IL-2リセプター、TNF- α の上昇などから細胞性免疫機序も病態に関与していると考えられる。しかし、AIDP における細胞性免疫機構の解明はほとんど行われず、特に多発性硬化症で示された自己反応性 T 細胞に言及した報告はほとんどない。このため我々は、末梢神経炎を誘導可能な P0, P2蛋白に着目し、これらに対するヒト T 細胞の反応性について検討した。

方法は前述の MBP 特異的 T 細胞株を確立した短期 T 細胞クローニング法を用いた。刺激抗原としてはこれまで P0, P2蛋白で抗体産生が認められたり、EAN を惹起しうる P0 56-71, P0 180-199, P2 59-78を含む合成ペプチドを用いた。コントロール5例ではこれらの抗原に対する T 細胞株の頻度はそれぞれ 0.59 ± 0.81 , 1.53 ± 0.53 , $0.11 \pm 0.24 \times 10^{-7}$ であった。これは末梢血由来の MBP 特異的 T 細胞株の頻度とほぼ同じレベルであると考えられた。これらの末梢ミエリン抗原の中でも特に P0 180-199に対する T 細胞株は各対象からまんべんなく得られ、ヒトにおいても T 細胞抗原特異部位である可能性が示唆された。これまでのところ GBS 急性期1例、慢性期2例、CIDP 1例について同様の検討を実施したが、GBS 急性期例では P0 180-199特異的 T 細胞の頻

度は 3.5×10^{-7} とコントロールの約2倍の高値を示した。一方、慢性期2例ではP0 180-199特異的T細胞の頻度はコントロールと同程度であった。CIDP例ではP0 56-71, P0 180-199, P2 59-78の各抗原ペプチドに対する頻度はそれぞれ1.5, 1.0, 0.5×10^{-7} とP0 56-71に対してやや頻度が高かった。現在、さらに症例を増加させ各疾患と抗原特異性について検討を重ねている。

EANは疾患感受性動物に末梢神経ミエリン蛋白を感作して脱髄性の末梢神経炎を発症させGBSの動物モデルと考えられている。末梢神経ミエリン蛋白に中でもP0蛋白とP2蛋白はともに強い神経炎を誘導可能なミエリン蛋白であるが、末梢神経ミエリン蛋白に対する宿主側の反応もまた炎症性脱髄性多発神経炎の発症に何らかの影響を与えている可能性が考えられる。とくに、CIDP例の抗糖脂質抗体の検索では全例で陰性であり抗糖脂質抗体以外の病因の存在が示唆された。我々が現在進行中の研究でヒトにおいても末梢神経ミエリン蛋白に対するT細胞は存在することが証明され、今後、炎症性脱髄性多発神経炎の病態の理解には、自己抗体を含む液性因子の検討に加えて、末梢神経ミエリン抗原特異的T細胞の解析をはじめとする細胞性免疫能と疾患におけるその異常を解明することが必要であると考えられた。

4. 傍腫瘍性神経症候群

ここ数年の間に自己抗体の検出が証明され自己免疫学的機序が強く示唆されている疾患に傍腫瘍性神経症候群がある。ここでは実際に当科で経験した症例を呈示して、その特徴を述べる。

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebel-

lar degeneration, 以下PCD), 癌性ニューロパシー, 辺縁系脳炎, ランバート・イートン型筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)などがこの範疇に入る。傍腫瘍性小脳変性症は悪性腫瘍 (肺小細胞癌, 卵巣癌, 乳癌, 消化器癌) に伴い, 亜急性に進行する失調症状を呈するが, 悪性腫瘍に先行することもよくみられる。以前より抗神経抗体の存在は知られていたが, 最近, 抗プルキンエ細胞抗体や抗Yo抗体などの自己抗体が証明された³⁹⁾。感覚神経や後索に強く障害の表れる癌性ニューロパシーや大脳辺縁系に脳症を来す辺縁系脳炎では抗神経抗体や抗Hu抗体が証明されている。また, LEMSも特に肺小細胞癌に合併することが多く, 神経筋接合部の前シナプス側のアセチルコリンの放出を調節する電位依存性カルシウムチャンネル (voltage gated calcium channel, 以下VGCC) に対する抗VGCC抗体が検出される⁴⁰⁾⁴¹⁾。

表5は1993年以降, 当科に傍腫瘍性神経症候群を疑い, 入院精査を実施した症例の検査結果である。傍腫瘍性小脳変性症の1例で抗Yo抗体, LEMSの1例で抗VGCC抗体が検出されている。これらの疾患での抗神経抗体はまだ, 未知の抗体の存在も考えられ, 我々の検討した症例でも明らかな自己抗体の検出されない症例も多く, 他の抗神経抗体があるかもしれない。これらの抗神経抗体の認識する抗原の本体は明らかではないが, 一部は核酸結合蛋白との推測があり, 本来は細胞増殖に関与しており, 正常細胞の癌化によりこれらの蛋白の異常発現に反応した抗体であるとも考えられる。想像をたくましくすれば, この自

表5 傍腫瘍性神経症候群における抗神経抗体の検索

Case	Sex	Age	Diagnosis	Neoplasm	Anti-neuronal antibody
K. T.	M	61	PN	Kidney	Hu(-)
M. K.	M	52	LEMS, PN	Lung	VGCC,(+) Hu,(-) Yo(-)
O. K.	F	43	PN	Breast	Hu,(-) Yo(-)
S. Y.	F	52	PCD	Breast	Yo(+)
S. N.	M	67	PCD	Lung	Yo(-)
M. M.	F	63	PN	Lung?	Hu(-)

PN: polyneuropathy, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, PCD: paraneoplastic cerebellar degeneration, VGCC: voltage gated calcium channel.

己抗体が正常神経組織を障害したとも考えられるが、いずれにしる、その本質の解明はまだ緒に付いたばかりである。しかし、現時点でもこれらの抗体の疾患特異性は高く、その検索は腫瘍性疾患の指標として充分臨床応用が可能である。実際、傍腫瘍性神経症候群は癌による症状出現前に神経症状が認められることも多く、神経症状からこの疾患を疑い抗神経抗体の裏付けの基、悪性腫瘍が早期発見された例も報告され、また、癌の消長とともにこれらの自己抗体は変動し治療効果、臨床経過の目安ともなり臨床的には非常に価値が高い。

5. 神経疾患と免疫異常

さらに種々の神経疾患で自己免疫学的機序が注目され、前述した以外の疾患でも自己抗体の存在が報告されている。例えばシデナム舞踏病では抗神経抗体(基底核細胞)、ラスムッセン脳炎(Rasmussen's encephalitis)で抗グルタミン酸受容体(Glu R3)抗体、Isaacs症候群で抗K⁺チャンネル抗体、stiff-man症候群で抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体が証明されたと報告されている。まだこれらの抗神経抗体が病態と直接関連していると証明された病気は重症筋無力症を除いてはないが、その可能性は非常に高いと考えられる。神経疾患で免疫学的病態が他臓器より多い理由としては、①神経組織は免疫系より隔絶されているため、何らかの原因により神経組織が免疫系に暴露されると容易に感作されやすい、②免疫系と神経系の組織で共通の細胞器官を用いて機能していることが多い可能性がある、③低い神経組織の再生能のため軽微な障害でも再生能の強い他臓器に比較し症状が強くてやすい、④自己抗体などによる軽微な病変でも神経刺激伝導の障害が容易に生ずるため神経障害が出やすいことなどが考えられる。

いずれにしるこれらの自己免疫学的機序を解明することは、治療法として免疫療法の選択が可能となることを示唆し、一部の疾患ではすでに実施されている。これまで原因不明、または神経変性疾患で治療法がないと考えられていた疾患の中に治療の可能性があることを示した功績は非常に大

きく、今後、免疫性神経疾患における更なる発症機構の解明が期待される。

文 献

- 1) **Brines R**: Neuroendocrineimmunology today. *Immunol Today* 15: 503, 1994
- 2) **Blalock JE**: The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15: 504-511, 1994
- 3) **Hafler DA, Weiner HL**: A CNS and systemic autoimmune disease. *Immunol Today* 10: 104-107, 1989
- 4) **Martin R, McFarland HF, McFarlin DE**: Immunological aspect of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 10: 153-187, 1992
- 5) **Weiner HL, Hafler DA**: Immunotherapy of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 23: 211-222, 1988
- 6) **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group**: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43: 655-661, 1993
- 7) **Ho H-Z, Tiwari JL, Haile RW et al**: HLA-linked and unlinked determinants of multiple sclerosis. *Immunogenetics* 15: 509-517, 1982
- 8) **Olerup O, Hillert J, Fredrikson S et al**: Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: Two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 7113-7117, 1989
- 9) **Acha-Orbea H, Mitchell DJ, Timmermann L et al**: Limited heterogeneity of T cell receptors from lymphocytes mediating autoimmune encephalomyelitis allows specific immune intervention. *Cell* 54: 263-273, 1988
- 10) **Urban JL, Kumar V, Kono DH et al**: Restricted use of T cell receptor V genes in murine autoimmune encephalomyelitis raises possibilities for antibody therapy. *Cell* 54: 577-592, 1988
- 11) **Ota K, Matsui M, Milford EL et al**: T cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature* 346: 183-187, 1990
- 12) **Pette M, Fujita K, Wilkinson D et al**: Myelin autoreactivity in multiple sclerosis: Recognition of myelin basic protein the context of HLA-DR2 products by T lymphocytes of multiple sclerosis patients and healthy donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 7968-7972, 1990

- 13) **Martin R, Jaraquemada D, Flerlage M** : Fine specificity and HLA restriction of myelin basic protein-specific cytotoxic T cell lines from multiple sclerosis patients and healthy individuals. *J Immunol* 145 : 540-548, 1990
- 14) **Burns J, Littlefield K, Gomez C et al** : Assessment of antigenic determinants for the human T cell response against myelin basic protein using overlapping synthetic peptides. *J Neuroimmunol* 31 : 105-113, 1991
- 15) **Jingwu Z, Medaer R, Hashim GA et al** : Myelin basic protein-specific T lymphocytes in multiple sclerosis and controls: Precursor frequency, fine specificity and cytotoxicity. *Ann Neurol* 32 : 330-338, 1992
- 16) **Wucherpfenning KW, Ota K, Endo N et al** : Shared human T cell receptor $V\beta$ usage to immunodominant regions of myelin basic protein. *Science* 248 : 1016-1019, 1990
- 17) **Fritz RB, Skeen MJ, Chou C-H et al** : Localization of encephalitogenic epitope for the SJL mouse in the N-terminal region of myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 126 : 239-243, 1990
- 18) **Kira J-I, Bacon ML, Martenson RE et al** : Experimental allergic encephalomyelitis in rabbits. Major encephalitogenic determinant within residues 1-44 of myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 12 : 183-193, 1986
- 19) **Zamvil SS, Mitchell DJ, Moore AC et al** : T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis. *Nature* 324 : 258-260, 1986
- 20) **Happ MP, Wettstein P, Dietzschold B et al** : Genetic control of the development of experimental allergic encephalomyelitis in rats. *J Immunol* 141 : 1489-1494, 1988
- 21) **Ota K, Shimizu Y, Ichikawa H et al** : T cell recognition of myelin basic protein in Japanese subjects. *Can J Neurol Sci* 20(Suppl 4) : 132, 1993(Abstract)
- 22) **太田宏平, 丸山勝一** : 日本人のミエリン塩基性タンパクの免疫特異部位における検討. 日本脳神経財団第7回研究報告書 : 45-50, 1993
- 23) **Sakai K, Zamivil SS, Mitchell DJ et al** : Characterization of a major encephalitogenic T cell epitope in SJL/J mice with synthetic oligopeptides of myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 19 : 21-32, 1988
- 24) **Offner H, Hashim GA, Celnik B et al** : T cell determinants of myelin basic protein include a unique encephalitogenic I-E-restricted epitope for Lewis rats. *J Exp Med* 170 : 355-367, 1989
- 25) **Vandenbark AA, Hashim GA, Celnik B et al** : Determinants of human myelin basic protein that include encephalitogenic T cells in Lewis rats. *J Immunol* 143 : 3512-3516, 1989
- 26) **Jansson L, Olsson T, Hojeberg B et al** : Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis induced by 89-101 myelin basic protein peptide in B10RIII (H-2^r) mice. *Eur J Immunol* 21 : 693-699, 1991
- 27) **Rothbard JB, Taylor WR** : A sequence pattern common to T cell epitopes. *EMBO J* 7 : 93-100, 1988
- 28) **Ota K, Shimizu Y, Ejima M et al** : Increasing of myelin basic protein reactive T cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 54 : 188, 1994(Abstract)
- 29) **Söderström M, Link H, Sun J-B, Fredrikson S et al** : T cells recognizing multiple peptides of myelin basic protein are found in blood and enriched in cerebrospinal fluid in optic neuritis and multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 37:355-368, 1993
- 30) **Sandberg-Wollheim M, Kristoffersson U, Mandahl N et al** : Increased frequency of chromosome aberrations in long-term cultured cerebrospinal fluid lymphocytes of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 102 : 46-50, 1991
- 31) **Kenneth G, Ingrid C** : Synthetic peptide specificity of anti-myelin basic protein from multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 39 : 81-90, 1992
- 32) **Thomas RS, Beuche W, Felgenhauer K** : The proliferation rate of T and B lymphocytes in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 238 : 27-30, 1991
- 33) **Chou K, Bourdette DN, Offner H et al** : Frequency of T cells specific for myelin basic protein and myelin proteolipid protein in blood and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 38 : 105-114, 1992
- 34) **Utz U, Biddison WE, McFarland HF et al** : Skewed T-cell receptor repertoire in genetically identical twins correlates with multiple sclerosis. *Nature* 364 : 243-247, 1993
- 35) **Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB et al** : Selection for T cell receptor $V\beta$ -D β -J β gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature* 362 : 68-70, 1993
- 36) **Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH et al** : Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 23 : 440-447, 1988

- 37) **Yuki N, Yoshino H, Sato S et al**: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following Campylobacter enteritis. *Neurology* 40 : 1990-1902, 1990
- 38) **Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T et al**: Serum IgG antibodies to ganglioside GQ1b is possible marker to Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31 : 677-679, 1992
- 39) **Furieux HF, Reich L, Posner L, Posner JB**: Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 40 : 1085-1091, 1990
- 40) **Nagel A, Engel AG, Lang B et al**: Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG depletes presynaptic membrane active zone particles by antigenic modulation. *Ann Neurol* 24 : 552-558, 1988
- 41) **Lennon VA, Lambert EH**: Autoantibodies bind solubilized calcium channel-omega-conotoxin complexes from small cell lung carcinoma. A diagnostic aid for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Mayo Clin Proc* 64 : 1498-1504, 1989
-