

## 総 説

## 多発性硬化症における感染因子の意義

東京女子医科大学医学部 脳神経センター 神経内科

オオタ コウヘイ  
太田 宏平

(受付 平成12年8月31日)

## Significance of the Infectious Agent in Multiple Sclerosis

Kohei OTA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of unknown origin. Some kind of infection was thought to disturb the immune regulation in a person susceptible to MS and has also been extensively examined as an influential factor in the etiology of MS. Though the infectious agent including various viruses was mentioned as a candidate, the clear relevance to MS has not been proven. There is the report of endogenous retrovirus, herpes viruses such as EBV and HHV-6, and Chlamydia as infectious agents which may be concerned with the onset of MS after 1990. Ideas such as antigen spreading and molecular mimicry between the protein of microorganisms and myelin antigen have been presented to consider the pathogenesis of MS. Here, I reviewed recent reports on the infectious agent in MS and tried to summarize the relation between the infectious agent and MS.

## はじめに

生物の進化に伴い、免疫系はより複雑に構築されてきたが、外来病原体への生体の対応が免疫系の本質であることには変わらない。また、免疫系は常に一定の状態ではなく、感染の質や量、免疫応答遺伝子など宿主の要因によりダイナミックに変化しうる。免疫系は外来病原体などの抗原に対し積極的に応答し排除しようとする因子と、これを制御する調節性の因子のバランスを保ち機能している。自己免疫疾患はこの免疫システムのバランスの破綻により、生体組織に対し免疫系が異常に反応する病気である。

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系の進行性の脱髄をきたす疾患であるが、その発症におけるウイルスなど感染因子の関連性についてはいくつかの傍証が知られ、感染を契機にした免疫系の異常がその発症に関与している可能性が示唆されている

(表1, 2)。しかし、これまで麻疹ウイルスをはじめ多くの微生物がMS発症の誘因として検索されたが、未だにMSとの関連性は証明されていない<sup>1)2)</sup>。

ここではMSにおける感染因子についての最近の報告を概説するが、まだ仮説の域を出ていないことも多く、さらなる検討が必要であることを留意されたい。

## 1. HTLV-1

1985年、Koprowskiらは“multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses”の表題で神経疾患とレトロウイルスとの関連を示唆した報告を初めて行った<sup>3)</sup>。この論文でMS患者の血清、髄液でHTLV-1のp24 gag蛋白に対する抗体が高率に検出され、MSの原因としてレトロウイルスが示唆されたと結論している。

この後、PCR法によるウイルスRNAを検索し

表1 MSの発症に感染が関連している傍証

- 1) 種々の感染因子に対する異常な免疫反応を有する
- 2) ウイルス感染によりMS再燃の増加がみられる
- 3) 特定の感染抗原に対する抗体産生を示唆する髄液オリゴクローナルバンドを高頻度に有する
- 4) 地域的群発を伴う地理的に疾患感受性の高い地域がある
- 5) 高有病地域に移住するか逆にそこから低有病地域に転居することがMS発症の見込みに影響するという疫学的な証拠(免疫系の未熟な思春期以前に高緯度地方で生活する人々にMSの高い発症率を認める)
- 6) 長期の潜状期と再燃寛解を示す臨床経過や脱髄病変を伴うウイルス感染症や動物モデルである実験的自己免疫脳炎(EAE)との類似性

表2 MSの病因に感染因子が関与する機序

- 1) 感染抗原と脳抗原との交叉反応性
- 2) ウイルスの侵襲による脳組織障害に伴う脳抗原の拡散と免疫系による認識
- 3) 転写活性因子として宿主遺伝子を増幅
- 4) スーパー抗原として免疫系賦活を誘導

た複数の追試によりMS患者ではウイルスRNAが証明されず、このHTLV-1との関連は否定された<sup>4)5)</sup>。しかし、神経疾患の病因におけるレトロウイルスの可能性に言及し、その後の神経免疫学の研究に一つの方向性を示したという点で影響の大きな報告であった。

## 2. 内在性レトロウイルス

内在性レトロウイルスは感染性レトロウイルスと同様の基本構造である3つの主要な翻訳領域(gag, pol, env)を有するが、10万から100万年以上も前から宿主の遺伝子内に無作為に組み込まれたプロウイルスDNAの形で存在している。遺伝子DNAの約0.1%を構成しているこの内在性レトロウイルスDNAはメンデルの法則に従い親から子孫に遺伝する。しかし、多くの変異や欠失を有するため通常は何の機能も有しないと考えられるが、プロモーターやエンハンサー領域に組み込まれれば、その遺伝子は稀にはup-regulateする可能性は否定できない。

最近、自己免疫疾患の標的器官で内在性レトロウイルスの発現が証明され(例えば、膵島や滑膜細胞にERV3や $\lambda$ 4-1などの内在性レトロウイルス遺伝子)、これらの病態への関連が示唆されている。MSにおいても組み込まれた遺伝子の転写活性に影響し、例えば、ミエリンのtumor necrosis

factorやプロテアーゼに対する感受性を増強したり、間接的に他のMSの原因となる感染因子への感受性を変化させることなど、いくつかの病態生理への関与が考えられる<sup>6)</sup>。

MSにおいても同様の検討がなされ、それまでの成果が1996年、4th International Symposium on Retrovirus in Multiple Sclerosis and Related Diseases (Copenhagen) でまとめられた。

PerronらはMS患者の単球/マクロファージの培養上清の逆転写酵素活性はコントロールに比べ明らかに増加しており、特にMS再発時でその活性は高値であったと述べている<sup>7)</sup>。

また、MunchやHaahrらは複数のMS患者から自己増殖性B細胞株を樹立し、これらのB細胞株に逆転写酵素活性を有するC型レトロウイルス様粒子と同時にEpstein-Barr virus (EBV)も電顕で証明し、レトロウイルスとEBVがMSの発症に共に関連している可能性について言及した<sup>8)</sup>。

さらにTukeらは既知のレトロウイルス間で遺伝子配列のよく保存された逆転写酵素をコードするpol領域を標的としたnested PCRでMS患者血清と培養脳組織を検索対象として未知のレトロウイルスの検索を行った<sup>9)</sup>。検出されたMSRVは遺伝子配列の比較でヒト内在性レトロウイルス遺伝子であるERV9と75%以上の相同性を示し、MSにおける内在性レトロウイルスの一つの可能性を示した。しかし、これとは逆の否定的研究もある。

RasmussenらはMSとコントロールの末梢血単核球と脳組織を検索対象として幾種類かの内在性レトロウイルスの発現について検討した<sup>10)</sup>。し

かし、コントロールでも内在性レトロウイルスの発現はMSと同様に発現し、ERV3下流の zinc finger 配列の検索ではむしろコントロールでその発現頻度は高頻度であった。

このように検討する方法、対象組織によっては必ずしもMSの発症における内在性レトロウイルスの関与の仮説を支持しない結果も導かれている。

内在性レトロウイルスのMSの病因に関与する機序として、①自己抗原として機能する、②免疫関連遺伝子へのシス効果を有する、③転写活性化の増強、④スーパー抗原としての役割、⑤免疫抑制ペプチドとして作用する、⑥レトロウイルス間での組み換えにより新たな生物活性を有するレトロウイルスが出現することなどが考察されている。

しかし、脊椎動物の構成遺伝子として組み込まれている内在性レトロウイルスであるため、その存在確認のみではMSなどの自己免疫疾患との関連を直接証明しているわけではなく、MSにおける内在性レトロウイルスの関わり合いについては前述した発症機構の解明などさらなる検討の積み重ねが必要である。

### 3. EBV と HHV-6

EBV と human herpesvirus-6 (HHV-6) はヘルペスウイルス族に属し、初感染ではEBVは伝染性単核症の、HHV-6は突発性発疹の原因ウイルスであり、不顕性感染も多く健常人の抗体保有率も高い。特に、HHV-6は1980年代後半に同定され、これ以後ヒトの疾患での意義が検討され、また、同時期にEBVでは発癌を含む転写活性因子としての機能解析が進み、リンパ腫、ウイルス関連血球貪食症候群、髄膜脳炎などの造血、免疫系障害や神経合併症を引き起こすことが報告されてきた。このようなウイルス学的研究の進歩を背景に、この2つのヘルペスウイルスがMSとの関連で注目されている。

#### 1) HHV-6のMSにおける意義

両者の関連については、WilbornらはPCR法でMS患者の髄液のHHV-6 DNAを21例中3例(14.3%)で証明し、ChallonerらはMSの活動性のある脱

髓病巣でHHV-6を認めたと報告し<sup>11)12)</sup>、これ以後、MSにおけるHHV-6感染がその病因として大きく注目されるに至った。これに対してGuillain-Barré症候群(7例)、顔面神経麻痺(19例)、コントロール(16例)では全例陰性であった。また、血清中での抗HHV-6抗体はMS群で他の3群に比べ有意に上昇していた。この両者の結果からMSでHHV-6は何らかの役割を果たしているかと推測している。

また、SoldanらはHHV-6とMSとの関連についてMS脱髓病巣で免疫組織化学染色で認められたHHV-6早期抗原(p41/38)に対するIgG抗体、IgM抗体をEIA法で検索した。その結果、HHV-6に対するIgG抗体は増加を認めなかったが、抗HHV-6 IgM抗体は慢性進行型MS(CPMS)では対象に比べ高い傾向を示し、再発寛解型MS(RRMS)では有意に高値を示した。特にIgM抗体陽性のcut off値を20 IgM unitsにするとRRMSの73%が陽性であり、健常対象は18%が陽性であった。この結果はUCLAで実施されたTourtelotteらの結果とほぼ同様の陽性率であったと報告している<sup>13)</sup>。

さらに彼らはMS患者血清から活性化したHHV-6を検出する目的でnested PCR法によりウイルスキャプシド蛋白遺伝子の検索を試みた。この研究では、非MS患者47例では全例陰性であったが、MS患者50例中15例(14例のRRMS、1例のCPMS)、30%で陽性であった。これは統計的に有意差を認めており、これらの結果より彼らは遷延し活動性を有するウイルスの複製と抗HHV-6 IgM抗体の高値との関連性を指摘している。

彼らはHHV-6がMS発症に関連する感染因子の有力な候補になる理由として以下の4点を挙げている。①生後2年以内のHHV-6の初感染は病因との幼少時期の曝露を示唆する疫学的事実と一致する。②一般にヘルペスウイルスは神経親和性があり、HHV-6がMS病変のオリゴデンドロサイトでその発現が証明されている。③ヘルペスウイルスの基本的な性質である再活性化は色々なストレスや他の感染が誘因となり、また同様の要因によりMSの再燃が惹起される。④HHV-6はT細

胞増殖性であるが神経系を含む非リンパ組織にも感染し、免疫系と神経系の異常を説明しやすい。しかし、HHV-6はMSの発症なのか、このウイルスDNAの存在や抗HHV-6 IgM抗体の上昇が付帯徴候なのかを解明するためにはさらなる大規模な検討が必要であると結論している。

これに反してMSとHHV-6との関連を支持しない報告もみられる。Martinらは26人のMS患者（この中には2年以上の追跡期間中に再発時を含む複数回の検体を採取した患者もいる）と19人の視神経炎、20人の他の神経疾患から得られた血清116検体と髄液115検体を対象として、PCR法でHSV-1、HSV-2、VZV、EBV、CMV、HHV-6、HHV-7のウイルスDNAの検出を試みたが、すべての検体ですべてのウイルスDNAは陰性であり、MSにおけるこれらHHV-6を含むヘルペスウイルスの散在性の感染は支持しないと結論している<sup>14)</sup>。

Nielsenらも競合的ELISA法で抗HHV-6 IgG抗体価をMS患者(189検体)と年齢を一致させたコントロール群(190検体)とで比較しているが、両群で有意差を認めず、さらにMSの各病期でも差がなくMSにおいてHHV-6が発症要因である可能性は否定的であると報告した<sup>15)</sup>。

このようにHHV-6がMSの病因であるか否かについてはまだ結論が出ていない。PCR法ではその検出限界が各研究で異なり、さらにHHV-6が普遍的感染であるため、非特異的なウイルス再活性化を検出している可能性もありMSにおけるHHV-6の関与の有無やその意義について今後の追試が待たれるところである。

## 2) EBVのMSにおける意義

MSにおけるEBVの意義については1980年代後半より抗EBV抗体の陽性率について検討されてきた。それらの研究ではコントロール群での84~95%の抗体陽性率に対しMS群では99~100%とより高率であることから、両者の関連性について言及している。

MyhrらはHSV、CMV、VZV、EBVの各ヘルペスウイルスの抗体陽性率を144人のMSと人口集団に基づく170人のコントロールと比較した。HSV、CMV、VZVの抗体陽性率は両群で差を認め

なかった。しかし、EBVはMS全例で陽性で(コントロールでは95.3%が陽性)、特に、VCA-IgG、EA-IgG、EBNA-IgGの陽性率はMS群で有意に高値であったと報告している<sup>16)</sup>。

Munchらは市販されているキット化されたELISA法を用いて既感染と初感染を識別可能な抗体の組み合わせで血清抗体の保有率をMSと性、年齢を一致させたコントロールで比較検討した。MSではEBV抗体の陽性率は138例中137例(99%)が陽性であったが、コントロールでは138例中124例(90%)が陽性であった。また、初感染を示唆する抗体陽性者がコントロールでは4例に対しMSでは1例もなく、これは有意差を示した。前述したが同グループは、MS患者の自己増殖性B細胞株からレトロウイルス様粒子とEBVを証明しMSにおける両者の関連を考察している<sup>17)</sup>。

さらに彼らは、EBVの感染時期とMS発症の関連性を証明できれば、移住によるMS発症の頻度の違いという疫学的な事実を説明できると考えた。そこで思春期から青少年期にかけてEBVの初感染により、重症な感染症として発症した異好性抗体陽性を示す伝染性単核症患者を対象として伝染性単核症の発症時期、MSの発症頻度と発症時期の検討を行った。

全てのオランダの伝染性単核症患者の異好性抗体検査の長期間にわたる記録を調べ、6,853人の異好性抗体陽性者から16人のMS患者を見出した。この16例はすべて異好性抗体陽性が先行し、その後MSを発症していた。このMS患者数は性、年齢、検索年を一致させた対照群より導き出されたMS患者の期待値5.7人に比べ有意に高値であった。一方、12,886人の異好性抗体陰性者でのMSの診断基準を満たす者は25人で、この中で異好性抗体検査後にMSを発症したのは12人で、性、年齢、検索年を一致させた対照群より導き出されたMS患者の期待値10.47人と有意差を認めなかった。この結果より彼らはEBVのみではMSの原因とはなり得ないが、MSの病因の共同因子という仮説を示唆する所見だとしている。実際、in vivoでのヘルペスウイルスとレトロウイルス

の相互関連は証明されているが、このような遅いかつ重症な EBV の感染は例えば未知のレトロウイルスを活性化し、これが MS の病因につながるかも知れないと考察している<sup>18)</sup>。

以上の研究結果から Munch は彼の総説の中で、MS の病因における EBV の関与する機序について、EBV の直接的障害、自己免疫病態を誘導する因子、転写活性化因子としての役割などを可能性として挙げている。しかし、コントロール群と MS 群での抗体陽性率は共に高頻度であり、確かに MS 群でより高値であるが、その差が非常に小さいことは MS と EBV の関連性を有意とするには問題となる点である。

#### 4. Chlamydia pneumoniae

1999 年、Sriram らは MS を含む神経疾患の髄液から *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) の検出を試みた。*C. pneumoniae* は 37 人の MS 患者中 24 人 (64%) の髄液で培養されたが、27 人の他の神経疾患ではわずかに 11% で培養されたにすぎなかった。さらに PCR 法での *C. pneumoniae* MOMP 遺伝子は実に 97% の MS 患者で検出された (他の神経疾患の検出率は 18%)。また、*C. pneumoniae* に対する特異抗体の ELISA 法による吸光度は 86% の MS 患者で他の神経疾患のそれの 3SD を超えていた。以上より彼らは *C. pneumoniae* は単なる二次感染の可能性もあるが、MS の起原菌を意味しているかもしれないと考察している<sup>19)</sup>。

最近になり、*C. pneumoniae* と MS との関連性の追試は散見される。より低頻度ではあるが Sriram らの結果を支持したり、逆に *C. pneumoniae* は MS 髄液から全く検出されなかったり、*C. pneumoniae* の陽性率はコントロールと差を認めなかったり、一定の見解はまだ出ていない<sup>20)~22)</sup>。しかし、最近、*C. pneumoniae* は肺炎や自己免疫疾患である Reiter 症候群の原因として注目されている。また、ある種の血管炎、動脈硬化や脳炎との関連も指摘されており、これらの感染をきっかけにして自己免疫病態を惹起した可能性は十分に考えられ、MS に対する抗生物質投与などの臨床研究の結果公表が待たれる。

#### 5. ミエリン抗原特異的 T 細胞と感染抗原

##### 1) Molecular mimicry

また、自己免疫の観点からいくつかの研究で myelin basic protein (MBP) や P2 蛋白 と EBV をはじめとするウイルス抗原間のペプチド配列の相同性がウイルス核酸蛋白データベース上で検索され、ペプチド配列の一致したいくつかのウイルス抗原ペプチドが見出されている。さらに、Wucherpfennig らは MBP の T 細胞 epitope (動物では脳炎惹起部位でもあるが) である MBP85-99 をウイルスペプチドとの相同性を検討する部位として取り上げ、valine 88 から lysine 93 までの機能的、構造的に同様に置換可能なアミノ酸を想定し、元々のペプチド配列に加え、これらの置換アミノ酸モチーフを有するウイルスペプチドをデータベースより検索した<sup>23)</sup>。

こうして得られた 129 個のペプチド配列を刺激抗原として MS 患者より確立した 7 株の MBP84-102 特異的 T 細胞株の活性化能を検索した。その結果、ペプチド配列で分子相同性を完全に一致したのは一つのウイルスペプチドを含み、さらに HSV UL 蛋白由来ペプチドや、EBV DNA ポリメラーゼ由来ペプチドをはじめ 5 個のウイルスペプチドと一つの細菌抗原ペプチドが 3 株の MBP85-99 特異的 T 細胞株に対し活性化能を有することが証明された。

また、当然のことではあるが同一患者から得られた、同じ MBP85-99 特異的 T 細胞株であっても、MHC 拘束性が異なれば反応を示すウイルスペプチドも異なることが示された。この事実は MS 発症の引き金として感染抗原がミエリン抗原特異的 T 細胞を介して機能する可能性をさらに示唆しており、今後、このような分子相同性の観点からミエリン抗原の T 細胞 epitope と感染抗原との関連性の検討が必要であることを示唆した (図)。

精製したヒトミエリン抗原やミエリン抗原の T 細胞 epitope を含む合成ペプチドを in vitro stimulation でそれに反応を示す T 細胞株を選択樹立する方法で自己のミエリン抗原特異的 T 細胞を健常人や MS 患者から得ることは可能である。こ

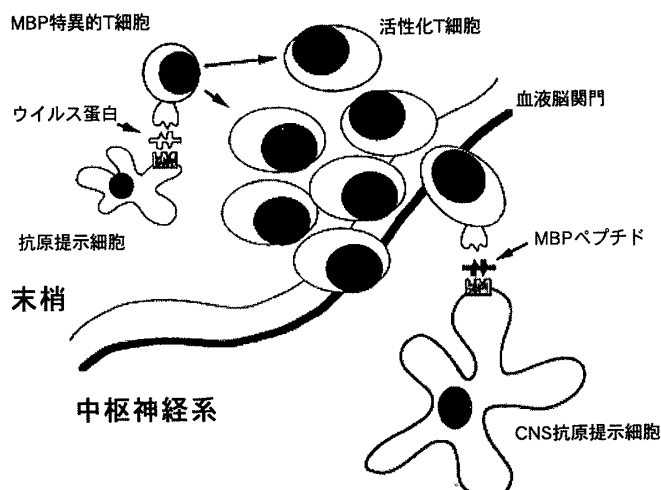


図 ウイルス蛋白と MBP ペプチドの分子相同性による T 細胞活性化 (Wucherpfennig, 1995<sup>23)</sup> 一部改変)

れは、MBP のみでなく proteolipid protein でも myelin oligodendrocytic glycoprotein でも、また末梢ミエリン抗原である、P0 蛋白や P2 蛋白でもそれらの T 細胞 epitope に反応する T 細胞株を樹立でき、ミエリン抗原特異的 T 細胞は低頻度であるが存在することが証明された<sup>24)25)</sup>。

しかし、これらの T 細胞株はミエリン抗原ペプチドに対する最少刺激抗原濃度が得られた T 細胞株によってかなり異なり、様々な反応性を示す。これは T 細胞株のクロナリティーの純度の問題もあるが、末梢血中を循環しているアナジーに陥った、または非活性のミエリン抗原特異的 T 細胞を再活性化させたのではなく、本来は別の抗原（神経組織以外の抗原）を認識する T 細胞であるが、T 細胞受容体を介し T 細胞を刺激するキーペプチドが一致、または、置換可能であったため、偶然に刺激され T 細胞株として樹立された可能性が考えられる。（言い換えると、ミエリン抗原特異的 T 細胞株として樹立した T 細胞ではあるが本来は他の抗原、例えばウイルスに対応する T 細胞であったかもしれない）

## 2) Antigen spreading

Theiler virus は、ある種のマウスに接種することによりウイルスの直接侵襲によらない T 細胞の介在する脱髄を主体とする脳炎を惹起するため、MS の動物モデルとして研究されている。この

実験的脳炎の興味深いことは、発病当初はあるミエリン抗原にのみ反応する T 細胞が誘導されるが、病期が長引くにつれ多様なミエリン抗原 epitope に反応する T 細胞が見出されることである。これは炎症をきっかけにしてそれまで隔絶されたミエリン抗原が免疫系に認識され反応性が獲得されたと考えられている<sup>26)</sup>。この現象は antigen spreading と称され、再発や慢性化の一つの機序と考察されている<sup>27)28)</sup>。

人においてはまだ充分証明されていないが、MS 患者でも個人によっては抗原として免疫系に認識されやすい immunodominant epitope に加えて他の minor epitope やミエリンの破壊後、ミエリン蛋白の 3 次元構造の変化により露呈されるような cryptic epitope に反応する T 細胞を比較的多く有することがある。

## おわりに

MS では上述したような感染性因子が遺伝的に感受性を有する個体に思春期以前に感染し、その後、成人に達すると、さまざまな間隔において中枢神経系の髄鞘をおかす病的な免疫反応が生じ、これは一生にわたって継続する。そして MS の活動性は感染因子とそれに対して誘導された防御反応との相互作用を反映すると考えられている。これまで行われてきた HLA や T 細胞受容体レパートリーなどの遺伝的要因の解析に加え、ここで概説した感染などの環境因子のさらなる研究が MS の病因解明のブレークスルーになることを期待したい。

## 文 献

- 1) **Martin R, McFarland HF, McFarlin DE:** Immunological aspect of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* **10**: 153-187, 1992
- 2) **Dalgleish AG:** Viruses and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 8-15, 1997
- 3) **Koprowski H, DeFreitas EC, Harper ME et al:** Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature* **318**: 154-160, 1985
- 4) **Richardson JH, Wucherpfennig KW, Endo N et al:** PCR analysis of DNA from multiple sclerosis patients for the presence of HTLV-1. *Science* **246**: 821-824, 1989
- 5) **Myhr KM, Frost P, Gronning M et al:** Absence of HTLV-1 related sequences in MS from high

- prevalence areas in western Norway. *Acta Neurol Scand* **89**: 65–68, 1994
- 6) 菅谷壽晃, 吉木 敬: 自己免疫疾患とレトロウイルス. *日内会誌* **87**: 129–135, 1998
  - 7) Perron H, Firouzi R, Tuke P et al: Cell cultures and associated retroviruses in multiple sclerosis. Collaborative Research Group on MS. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 22–31, 1997
  - 8) Munch M, Møller-Larsen A, Christensen T et al: Production of retrovirus and Epstein-Barr virus in cell line from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 65–69, 1997
  - 9) Tuke PW, Perron H, Bedin F et al: Development of a pan-retrovirus detection system for multiple sclerosis studies. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 16–21, 1997
  - 10) Rasmussen HB, Geny C, Deforges L et al: Expression of endogenous retroviruses in blood mononuclear cells and brain tissue from multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 38–44, 1997
  - 11) Wilborn F, Schmidt CA, Brinkmann V et al: A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease. *J Neuroimmunol* **49**: 213–214, 1994
  - 12) Challoner PB, Smith KT, Parker JD et al: Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**: 7440–7444, 1995
  - 13) Soldan SS, Berti R, Salem N et al: Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nature Med* **3**: 1394–1397, 1997
  - 14) Martin C, Enbom M, Soderstrom M et al: Absence of seven human herpesviruses, including HHV-6, by polymerase chain reaction in CSF and blood from patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Acta Neurol Scand* **95**: 280–283, 1997
  - 15) Nielsen L, Larsen AM, Munk M et al: Human herpesvirus-6 immunoglobulin G antibodies in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 76–78, 1997
  - 16) Myhr KM, Riise T, Barrett-Connor E et al: Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**: 539–542, 1998
  - 17) Munch M, Riisom K, Christensen T et al: The significance of Epstein-Barr virus seropositivity in multiple sclerosis patients? *Acta Neurol Scand* **97**: 171–174, 1998
  - 18) Haahr S, Koch-Henriksen N, Møller-Larsen A et al: Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection. A historical prospective study. *Acta Neurol Scand Suppl* **169**: 70–75, 1997
  - 19) Sriram S, Stratton CW, Yao S et al: Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* **46**: 6–14, 1999
  - 20) Layh-Schmitt G, Bendl C, Hildt U et al: Evidence for infection with Chlamydia pneumoniae in a subgroup of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* **47**: 652–655, 2000
  - 21) Boman J, Roblin PM, Sundstrom P et al: Failure to detect Chlamydia pneumoniae in the central nervous system of patients with MS. *Neurology* **54**: 265, 2000
  - 22) Treib J, Haass A, Stille W et al: Multiple sclerosis and Chlamydia pneumoniae. *Ann Neurol* **47**: 408, 2000
  - 23) Wucherpfennig KW, Strominger JL: Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activated human T cell clones specificity for myelin basic protein. *Cell* **80**: 695–705, 1995
  - 24) 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
  - 25) Ohashi T, Yamamura T, Inobe J et al: Analysis of proteolipid protein (PLP)-specific T cells in multiple sclerosis identification of PLP 95-116 as an HLA-DR2, w15-associated determinant. *Int Immunol* **7**: 1771–1778, 1995
  - 26) Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS et al: Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nature Med* **3**: 1133–1136, 1997
  - 27) Steinman L, Conlon P: Viral damage and breakdown of self-tolerance. *Nature Med* **3**: 1085–1087, 1997
  - 28) Weiner HL: A 21 point unifying hypothesis on the etiology and treatment of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* **25**: 93–101, 1998