

日本多発性硬化症協会 (略称日本MS協会)

Japan Multiple Sclerosis Society

ニュース・レター

No. 28

2004.4

〒111-0042 東京都台東区寿4-1-2 (私書箱 東京浅草 28) 無断転載を禁じます
TEL 03-3847-3561 FAX 03-3842-0289 E-mail: jmss@tk.sanyeicorp.co.jp



目 次

1. 日本MS協会会長職を去るにあたって —— 会長職引継ぎをかねて ——	日本MS協会名誉会長 菊 地 清 明 …………… 1 (元国連大使)
2. 日本MS協会会長就任ご挨拶	日本MS協会会長 荒 井 好 民 …………… 5
3. 平成15年度医学助成金贈呈者（若手研究者）の研究テーマ	
イ. 3テスラ超高磁場MRIを用いた多発性硬化症患者の大脳皮質および白質機能の非侵襲的評価 新潟大学脳研究所神経内科 寺 島 健 史 …………… 6	
ロ. Neuropeptide Yによる実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の制御 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 林 幼 偉 …………… 12	
ハ. 多発性硬化症病巣への浸潤に関わるリンパ球関連分子の解析 東北大学医学部附属病院神経内科 三 須 建 郎 …………… 18	
4. 研究集会 レポート「Recent progress in Neuroimmunology and NKT cell research」 国立精神・神経センター神経研究所 免疫研究部 山 村 隆 …………… 28	
5. 「平成16年度医学助成について」のおしらせ …………… 45	
6. 寄付者ご芳名 …………… 46	
7. 日本MS協会役員名 …………… 47	
8. 医学顧問団リスト …………… 49	
9. あとがき …………… 53	

日本 MS 協会会長職を去るにあたって —— 会長職引継ぎをかねて ——

日本MS協会名誉会長 菊 地 清 明
(元国連大使)
平成15年 6 月 7 日記

私が日本 MS 協会の会長をお引き受けしたのは、もう14年前になります〔1989年就任〕。

これは全くの偶然のことで、それまで私は多発性硬化症（multiple sclerosis—略して MS）なるものについては、なんらの知識を持ち合わせていませんでした。ただ日本多発性硬化症協会〔通称「日本 MS 協会」〕という任意団体があり、その創設者が、私の旧制第一高等学校時代の無二の親友であった、黒岩義吾郎博士であること〔1977年創設。彼は1965年ごろ当時日本には存在しないといわれていた多発性硬化症の存在を始めて指摘しました〕、そして彼の死去後〔1988年7月12日〕、前会長の(株)三栄コーポレーションの社長、和泉国夫氏が日本 MS 協会の会長を探しているということで、私にアプローチがあったのが始まりでした。41年間、国民の税金で、ご飯を食べさせて頂いたので、引退後は何か社会事業、慈善事業に尽くしてみたいと思っていた矢先でしたので、案外すんなりと会長をお引き受けしました。現役時代に培った実業界との人脈、退官後顧問になった企業の取引先、学生時代の級友などをお願いすれば、若干の募金活動は出来るかもしれないとの自負はありました。当時日本社会には、未だ80年代の経済的な余映があり、また企業側でも社会貢献(メセナ)、国際貢献の必要性を、まだ企業のトップの頭の中にあつたときですので、私が一社一社を回って歩いて寄付をお願いしての感触は、好意的なものでした。もっとも日本では「知られざる難病」といわれる多発性硬化症のことですので、医学者でない私が、皆さんにご説明するのは、一苦勞でしたが。

黒岩君が、日本 MS 協会を始めたのは、ひとつには、後述のシルヴィア・ローリー女史の和泉さんを通ずる懇意があつたことと、日本のMS研究者が世界MS協会連合〔International Federation of MS Societies (IFMSS)〕の年次総会（国際医学顧問委員会）に出席するのに〔MS 協会〕がないというのは不都合であること、また黒岩博士は、1981年に京都において開催される世界神経学会と並行して、IFMSSの年次大会を招致することを企画した、という事情があつたからと聞いています。その関係で日本 MS 協会は始めから、IFMSS とは関係が深く、現在、IFMSS 本部に対し、年間5000ポンドの賦課金（assessment）を払っています。

勿論、日本 MS 協会の第一義的な目的は、この原因不明の難病である多発性硬化症の研究に、昼夜を分かたず携わっている医学者に対する研究助成金を差し上げることです。今でこそ文部科学省の科学研究費は、潤沢になっていますが、当時は、日本 MS 研究者は研究費を、アメリカ（NIH）から受

けるという状況でした。幸いにして、日本を含むアジア地域における MS の発症率は、北米、ヨーロッパに比して、格段に少ないといわれ「知名度」が低く、その上、厚生省によっていわゆる難病である特定疾患に指定され、手厚い社会保障が提供されているので、日本 MS 協会に対する患者さん達（この世界では Person with MS とよばれる）の期待や要望も、たとえば英国 MS 協会に対するようなものは感じられませんでした。なお日本には日本 MS 協会のほかに、「全国多発性硬化症友の会（会長、堀内勇一郎）」という姉妹団体があり過去30年間活発な活動をしておられます。

会長の最大の仕事は、寄付集め（fund-raising）です。欧米諸国においては、民間の社会事業、慈善事業の長い伝統があり、fund-raising（募金運動）の手法も、かなり発達しており、charity show, charity concert、また最近では、大衆を動員したwalk-a-thon（ウォークソン、いわゆるウォーク）、とか Read-a-thon（小学生等の低学年のための識字競争）とか、多彩なキャンペーンを展開しています。日本の MS 協会も、1993年5月、副腎白質ジストロフィー症患者をテーマにした映画、「ロレンゾのオイル」のプレミア・チャリティ・ショウ（ユニヴァーサル映画）を、セゾン、ラコステ等の協賛で開催したことがあります。その後、チャリティ・コンサートを何回か企画しましたが、実現の運びには至らなかったのは残念でした。同じ難病である筋萎縮性側索硬化症（ALS）の協会が、この方面で活躍していることは、私たちの模範になると思います。

私は世界 MS 協会連合の年次総会には、ボードメンバーとして、各地に出張しました。会長就任早々の89年2月には、ニューデリーで開催されたボードミーティングに出席しました。当時の会長はフォード社の副社長 William P. Benton であり、開催地のインドの理事は A. H. Tobaccowala だったことを覚えています。その他この世界における中心的な指導者〔理事たち〕に多数の知己をえました。彼らは本国においては錚々たる大物で、功なり、名をとげて、これからは慈善事業をやろうかと意気込んでいる人たちでした。歴代の IFMSS の会長も、William P. Benton から James R. Cantalupo（マクドナルド社社長）、James D. Wolfensohn（豪州人、現世銀総裁）、Peter Schweitzer（J. Walter Thompson 社長）と世界的な著名人が続いています〔本年、シュヴァイツァー会長は辞意を表明しました。〕

そのほか IFMSS の最高決議機関である Council（理事会）の同僚理事には、次のような人々がおり、彼らと親しくなりました。アメリカの George C. Boddiger〔後の IFMSS 会長〕、Charlie Goodyear（Exxon）、デンマークの言論界の人物、Ernst Klaeber、カナダの Sinclair、オランダの Udo Kruse、ドイツの Mariella von Klenck 等等。これらの人々は自国において実業界、ジャーナリズム等における有力者であるのみならず、彼らの親戚のうちに MS 患者を抱えているか、ないしは知人の中に MS 患者がいるという人々です。それほど MS は、欧米人においてはコモンな病気なのです。なお当時連合事務局には利発なイギリス婦人、Pauline Crowe 嬢がいて、パキパキと仕事をさばっていたのが印象に残っています〔ちなみに、MS の原因を決定的に究明することに成功すれば、その発見者はノーベル医学生理学賞は間違いなしといわれています〕。

インドのあとの IFMSS の年次ボードミーティングは、1991年にはアムステルダムで、92年にはロンドンで、93年にはバンクーヴァーで、84年、ブタペストで開催されましたが、いずれも、社用〔松下電器産業〕を兼ねて出張し、我われの医学顧問団の先生方とともに、大会に参加しました。

ここで IFMSS のことを説明したいと思います。IFMSS は2000年から MSIF (Multiple Sclerosis International Federation - MS 世界連合) と改称されましたが、本部所在地は従来通り、ロンドンにあります。1967年、アメリカにおける MS 運動のパイオニア的存在である、Sylvia Lawry 女史が、IFMSS (International Federation of Multiple Sclerosis Societies - [MS 協会世界連合]) を創設したのが始まりです。現在の MSIF は年一回開催される理事会〔Council〕と、年二回開催される執行委員会 (Executive Committee)、それに理事会と同時期に開催される世界大会からなっています。世界大会には、PwMS (Person with MS の略称 — MS を持った人、MS 患者のことをこう呼びます) も、車いす等で参加しています。毎年毎年、理事会を開催することについては、1994年頃から、遠距離から参加する理事たちにとって、旅費負担等が大きいことから、問題とされ、隔年にすべしとの議論が出ていました。年次大会の開催地は、1994年の Budapest のあとは Israel、Atlanta と続きましたが、1995年のアトランタ大会を最後に、年次大会は隔年に開催することが決定。次の Barsel から隔年になり、前回 (2001) は Melbourne で、そして本年は9月にベルリンで開催されます。ただしベルリン後は、定期的な隔年開催の形式に捉われずに、地域別、内容別の会議形式で、随時開催することに変更される模様。機関紙として、従来 MS Management を発行していたが、2003年2月から、MS in Focus に模様替えして、発行しています。

なお、私事ながら昨年5月、MSIF の組織変更有り、私はボードメンバーを英国の George Loudon 氏 (現在会計担当理事) と交代しました。その機会に、私はシュヴァイツァー会長から、Certificate of Merit 賞状と記念品 (ガラス器) を受けました。

私は医学者ではありませんので、MS そのものについて語る資格はありません。ただ MS 協会に関係したおかげで、里吉栄二郎先生〔国立精神・神経センター名誉総長〕、井形昭弘先生〔あいち健康の森健康科学総合センター長・愛知県健康づくり振興事業団理事長〕、それに前記の黒岩君の九州大学医学部時代のお弟子さんである柴崎浩〔NIH 米国国立衛生研究所〕、田平武〔国立療養所中部病院・長寿医療研究センター長〕、斎田孝彦〔国立療養所宇多野病院長〕、糸山泰人〔東北大学医学部神経内科〕、納光弘〔鹿児島大学医学部第三内科〕等の諸先生、それに少壮の山村隆先生〔国立精神・神経センター神経研究所〕等の、日本 MS 協会の「医学顧問団」の諸先生には、色々 MS についてご教示を願ったことは、大変有難く思っています。

日本国内における MS 研究の現状、業績等については、私などが申し上げることは出来ませんが、最近、山村隆先生の共同論文が、アメリカの Nature 誌〔2001年10月号〕に優先で掲載されたことな

どは、最近の快挙といえましょう。

注：MS 関係の国際賞といえば、故黒岩博士が受賞した、MS 医学会での古い賞である Charcot Award があります。シャルコー侯爵（1825-93年）は、フランス人で MS を研究したニューロロジストです。そのほかにこの世界には、MS でなくなった悲劇のチェリスト、ジャクリーヌ・デュプレ [Jacqueline Dupre] にちなんだ同名の賞、前記の Walfensohn 賞などがあります。有名なアメリカの野球選手、ルー・ゲーリッグも MS と同様に難病の ALS パーソンです。

最後に日本 MS 協会の今日あるのに貢献された、次の三人のお話をしたいと思います。日本 MS 協会を創始した黒岩博士の功績は絶大なものがありますが、彼を陰に陽に、支えてくださった和泉国夫さん [現在協会の副会長] をまず挙げなければなりません。社会事業、メセナ、今様に云えば、NGO 運動の先駆者であります。

MS 運動をアメリカ国内でまず盛んにし、US National MS Society (米国 MS 協会) と協力して、世界 MS 協会連合 (IFMSS) を創始した人に、シルヴィア・ローリー (Sylvia Lawry) というアメリカ人の資産家で慈善事業家でもある人がいます。彼女は、1940年代に、彼女の弟が MS に罹り、彼の病気を治したい一心で、NY Times に広告をだし、アメリカ全土の MS 患者に呼びかけたのをきっかけに、私財をなげうって、MS 患者の相互援助と MS の研究、治療の研究を推進するキャンペーンを起こしたのです。彼女は、黒岩、和泉両氏を通じて、日本の MS 協会の設置を働きかけたことは、前述の通りで、彼女は陰に陽にわが日本 MS 協会を援助してくれました。私も何回か彼女に会いましたが、MS に賭ける彼女の情熱には、ほとほと感心させられるものです。彼女は正に「フィランソロピスト」[慈善家] の鑑でした。彼女が2001年2月、惜しまれながら他界した後は、IFMSS の医学顧問団の議長であったカナダの Ian McDonald 博士が提唱して、独逸のミュンヘンに、彼女の名を冠した「シルヴィア・ローリー MS 研究センター」[Sylvia Lawry Center for Multiple Sclerosis Research] が創立されました。因みに、現在のアメリカの National MS Society の会長は、91年の湾岸戦争で勇名を馳せた Mike Dugan 空軍大将です。

最後に忘れてならないのは、故青木正子さんです。私が MS 協会の会長を大過なく勤められたのは、ひとえに彼女が事務局となって、関係の医学者や「友の会」、さらには IFMSS [当時] との連絡を、一手に引き受けてくれ、私を補佐してくださったからです。彼女は自身肝臓病を患いながら、日本 MS 協会のために献身的に奉仕してくれました。彼女もヴォランティアの権化のような人でした。1997年、彼女がなくなったときは、私も同時に会長を辞めようかと思いましたが、和泉さんたちに説得されて踏みとどまった次第です。最後のころは彼女に、できるだけ安い航空切符を探してもらい、IFMSS 大会に出席をしてもらいましたが、これが早すぎた彼女の死に対するせめてもの、はなむけになったのかなと、密に偲んでおります。

日本 MS 協会会長就任ご挨拶

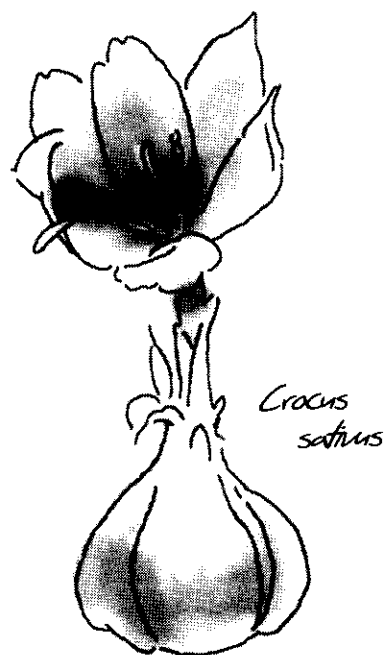
会長 荒井 好 民

今年度より、理事会の指名により菊地清明会長の後任として当協会の会長に就任いたしました。力不足ではありますが皆様のご協力のもと職責を全うする所存です。

顧みますと当協会は発足以来、この分野の研究者に対する助成、国際組織である MSIF との連絡、協調、患者に対する援助、広報活動など多くの実績を上げてまいりました。菊地前会長ならびに理事の方々、西村事務局長など関係者各位の弛まぬご努力に深く敬意を表する次第です。

しかし当協会もご多分に漏れずここ10数年続きました不況の影響を受け、財務的には決して余裕のある状態ではなくなっております。幸いわが国の景気もやや上向きになってまいりました。本年度は新規賛助会員を出来るだけ多く獲得し、当協会の方針に基づく活動を更に活発にしていきたいと考えております。

理事各位、並びに関係者の方々には今後とも以前に変わらぬご協力とご指導ご鞭撻を切にお願い申し上げます。



3 テスラ超高磁場 MRI を用いた多発性硬化症患者の 大脳皮質および白質機能の非侵襲的評価

新潟大学脳研究所神経内科 寺島健史

【緒言】

多発性硬化症 (multiple sclerosis、以下 MS) では白質がおもに病変の主座と考えられてきたが、病理所見では大脳皮質にも病変が認められ、この病変が MS 患者における高次機能障害や機能的予後に影響を与えている可能性が指摘されている。

今回われわれは、MRI 拡散テンソル解析を用いて大脳皮質および白質の機能を非侵襲的に評価し、正常対照群および MS 各病型群における差異を検討したので報告する。

【背景】

MRI の拡散強調画像は水分子の生体内での拡散の影響を反映させた画像である。この「拡散」は生体内のさまざまな組織構造により制限された拡散や、組織内の灌流現象、あるいは軸索流などを反映したものであり、方向によって拡散の程度が異なる「不等方性拡散」である。拡散テンソル解析とよばれる手法によって、この拡散の不等方性を解析することが可能となる。脳における拡散の不等方性はおもに神経線維によって生じると考えることができ、拡散テンソル解析で得られる3つの固有値は対応する固有ベクトル方向での拡散係数をあらわす。また、3つの固有値の和をトレースと呼び、平均化した拡散の程度をあらわす指標となる。

【対象】

新潟大学医歯学総合病院およびその関連病院に入院・通院中の患者から16歳から38歳 (平均27.5 ± 7.5歳) の古典型 MS 患者8名 (女7名、男1名) を選んだ。その内訳は再発寛解型 (RRMS) 4名、二次進行型 (SPMS) 4名である。一次進行型 MS および視神経背髄型 MS については今回の解析対象からは除外した。一方、正常対照群としては、患者群に年齢を適合させた15~39歳 (平均24.1 ± 5.0歳) の健常者ボランティア49名 (女26名、男23名) を採用した。患者群・正常群すべての対象者に対して書面による説明を行い、同意を得た。

【方法】

[MRI 撮像]

新潟大学脳研究所統合脳機能研究センターの3テスラ機 (GE Medical Systems) にて行った。

拡散強調画像はスピネコー・エコープラナー法により、拡散強調傾斜磁場方向の組み合わせを6通りにかえて撮像した。マトリックスサイズは128×128、FOV は20cm×20cm、撮像時間は4スライス

で約4分30秒である。

[データ解析]

スライス選択

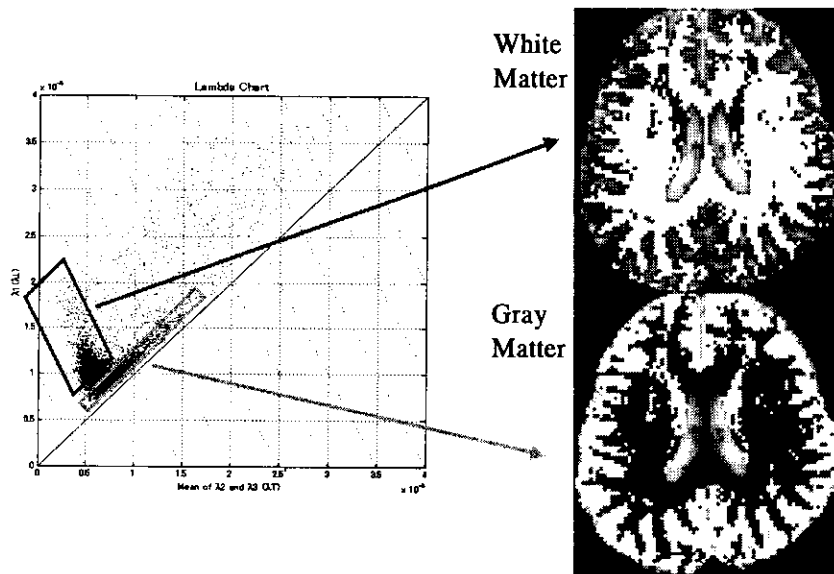
撮像した画像より、病変の好発部位である側脳室体部および放線冠を含む1スライスを選択した。

拡散テンソル解析：選択した1スライスのすべてのピクセルにたいして拡散テンソル解析を行った。

ラムダ・チャート解析

本法は新潟大学統合脳機能研究センターにて開発された手法である。図1に正常者の1スライス上の全ピクセルのラムダ・チャートに示す。このチャート上の特定の部位が、そのスライスでの大脳皮質および白質によく一致することを利用して、大脳皮質および白質ピクセルの分離・抽出を行った [1-3]。

図1



トレース・ヒストグラム解析

ラムダ・チャート解析で分離・抽出された皮質群・白質それぞれに属するすべてのピクセルについてトレースを計算し、ヒストグラムを作成した。大部分の場合、ヒストグラムは1峰性のピークとなるが、必ずしも正規分布とはならない。したがって、このトレース分布の代表値として、トレースの中央値、最頻値（ピーク位置でのトレース値）、ピーク高（ただしピクセル総数に対する割合であらわす）の3つのパラメータを採用し、MS 各病型群および正常群間で統計学的検定を行った。検定法としては、大脳皮質および白質において、正常群・RRMS 群・SPMS 群の3群間での1元配置分散分析と多重比較を行った。

【結果】

図2に正常者と典型的な SPMS 患者のヒストグラムを示した。大脳皮質では、正常者のヒストグラムは右に裾をひく分布となる。SPMS 患者のヒストグラムはピークがはっきりしなくなり、全体に右方に移動したかたちとなる。大脳白質のヒストグラムは正常者では大脳皮質にくらべてピークの高い、正規分布に近いかたちとなる。一方、SPMS 患者では、やはり全体に右方に移動し、ピークの高さも低くなり、ピークの裾もひろがってきている。このように正常群と SPMS 群の典型例ではヒストグラムの形状に明らかな違いが認められる。

図2

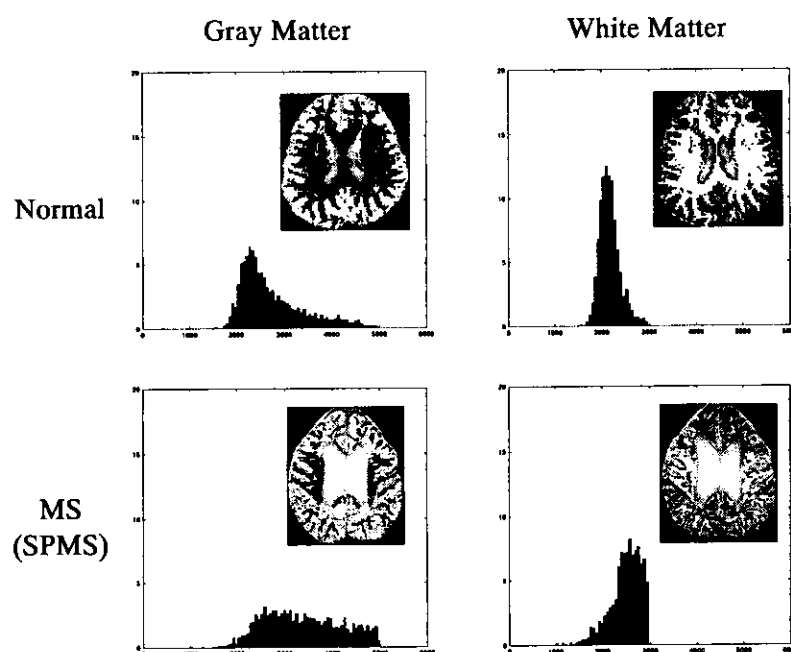


図3にトレースの中央値、最頻値、ピーク高の3つのパラメータについて、正常群、RRMS 群、SPMS 群での分布傾向を示した。大脳皮質・白質どちらにおいても、正常群→RRMS 群→SPMS 群の順に、トレースの中央値・最頻値が上昇し、ピーク高は逆に、低下する傾向にあることが、よくわかる。これらの解析の結果を図4に示した。まとめると、

- 1) 大脳皮質では、トレースの中央値は、正常群・RRMS 群・SPMS 群の3群で有意差が認められた。最頻値は、正常群と SPMS 群および RRMS 群と SPMS 群とでは有意差が認められたが、正常群と RRMS 群では認められなかった。ピーク高は、正常群・RRMS 群・SPMS 群の3群で有意差が認められた。
- 2) 大脳白質では、トレースの中央値および最頻値については、大脳皮質と同様の結果であった。ピーク高では、正常群と SPMS 群でのみ有意差が認められた。

図 3

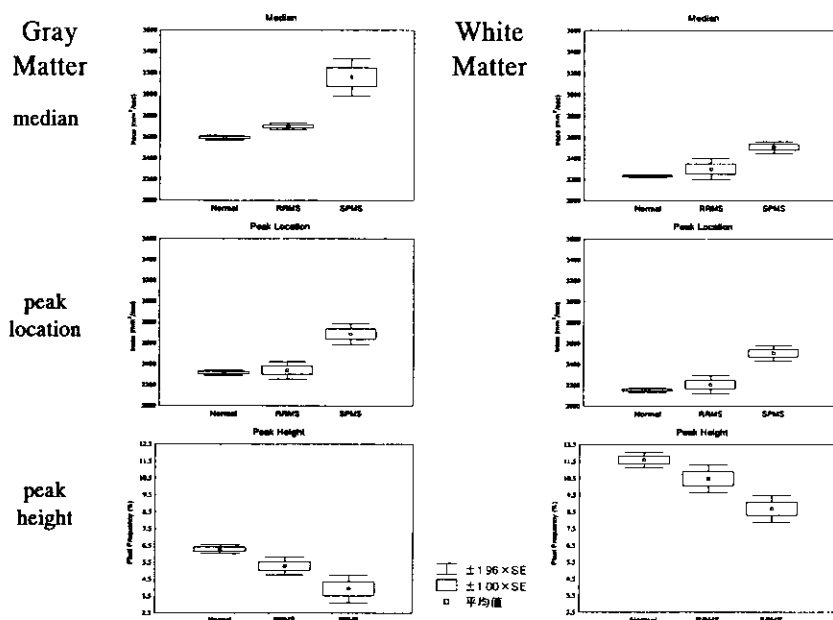


図 4

Gray Matter				平均の多重比較 (LSD検定)			
	median	peak location	peak height	median	peak location	peak height	
	($10^4 \times \text{mm}^2/\text{sec}$)	($10^4 \times \text{mm}^2/\text{sec}$)	(%)				
Normal	2586±81	2303±83	6.28±0.92	Normal - RRMS	0.0190*	0.3978	0.0389
RRMS	2696±35	2340±85	5.29±0.54	Normal - SPMS	0.0000*	0.0000*	0.0000*
SPMS	3157±178	2685±102	3.94±0.85	RRMS - SPMS	0.0000*	0.0000*	0.0383*

White Matter				平均の多重比較 (LSD検定)			
	median	peak location	peak height	median	peak location	peak height	
	($10^4 \times \text{mm}^2/\text{sec}$)	($10^4 \times \text{mm}^2/\text{sec}$)	(%)				
Normal	2233±55	2153±73	11.6±1.6	Normal - RRMS	0.0348*	0.1797	0.1711
RRMS	2300±103	2205±90	10.5±0.86	Normal - SPMS	0.0000*	0.0000*	0.0006*
SPMS	2504±57	2505±75	8.7±0.81	RRMS - SPMS	0.0000*	0.0000*	0.1008

* p < 0.05

【考察】

MSにおける大脳皮質障害については、白質病変の二次的変化なのか、あるいは一次的に生じうるものなのかその機序はまだ明らかとはなっていない。しかし、これはMS患者の機能的予後や高次機能障害を考察する上でも重要な所見であると考えられる。さらにはMSの病態の標的が髄鞘のみならず軸索にもあるという説を検証していく上においても重要な所見である。しかし、とくに発症早期や軽症のMS患者では、CTやMRIなどの通常の画像所見ではほとんど異常を認めないことが多く、解析が困難であるという問題があった。

脳におけるMRI拡散テンソル解析は脳における拡散不等方性の定量化により、神経線維や神経細胞などの機能をとらえようとする手法であり、最近臨床応用が広がってきている。

多発性硬化症においても、欧米ではこの拡散テンソル解析を用いた報告が散見されるようになってきているが、国内での報告はまだほとんどないのが現状である [4]。

このMRI拡散テンソル解析はまだ新しい手法であり、標準的な解析法が存在するわけではないので、より有効な解析方法の開発もあわせて必要となる。今回考案した解析法は、大脳皮質・白質をきわ

めて高い精度で解析者の恣意性なしに分離することができる。しかも、分離・抽出する基準を対象によって変更する必要がないため、きわめて再現性の高い解析結果を得ることが可能である。約50名の正常ボランティアでの解析結果も安定しており、信頼性も高いものと考えられる。

今回の解析結果のポイントは、

- 1) MS の病変の主座と考えられる大脳白質のみならず、大脳皮質でも患者群と正常群で有意差が認められた
- 2) 正常群と SPMS 群との間のみならず、正常群と RRMS 群や、RRMS 群と SPMS 群との間でも有意差が認められた

という2点である。これらは、通常の MRI 画像で異常所見を認めない段階で MS 患者に大脳皮質障害が生じている可能性があることを示唆しており、きわめて注目すべき結果である。

このように、この手法は MS 患者における大脳皮質機能評価を非侵襲的にしかも短時間で行うことができるという点において従来にはなかった強力な可能性をもつものである。われわれは、今回の結果をもとに、

- 1) さらなる対象患者の蓄積
- 2) 罹病期間や重症度など臨床的な指標との相関
- 3) 我が国に多い視神経脊髄型 MS での解析
- 4) 同一患者における経時的な追跡評価
- 5) 神経免疫学および神経眼科的評価とくみあわせた解析

など現状での課題に基づいて、今後の研究計画を立案中である。

【 結 論 】

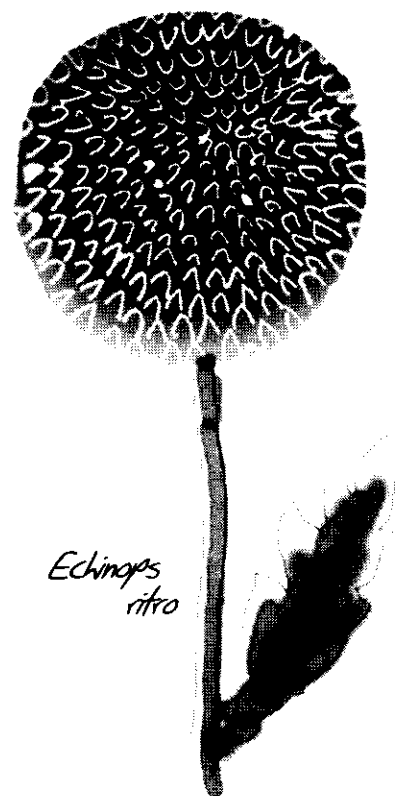
- 1) MRI 拡散テンソル解析を用いて、多発性硬化症 (MS) 患者の大脳皮質および白質の機能評価を行った。
- 2) MS 患者では正常群に比して、大脳白質のみならず皮質においても、トレースの中央値・最頻値の上昇、ピーク高の低下を認めた。この有意差は正常群と RRMS 群、RRMS 群と SPMS 群との比較でも認められた。
- 3) これらの結果は MS 患者における大脳皮質障害が通常の MRI 画像では異常を認めない段階で出現している可能性を示唆しており、病状評価や機能的予後の推定に役立つことが期待されている。

【 研究協力者 】

西 澤 正 豊	新潟大学脳研究所神経内科教授
中 田 力	新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター長
田 中 恵 子	新潟大学脳研究所神経内科助教授
松 澤 等	新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター助教授
田 中 正 美	国立療養所西新潟中央病院神経内科医長

【参考文献】

1. Matsuzawa H et al. Lambda chart analysis and eigenvalue imaging. In: Nakada T, editor. Integrated Human Brain Science:Theory, Method Application (Music). 219-225, 2000
2. Terajima K et al. T EZ-tracing:a new ready-to-use algorithm for magnetic resonance tractography. J Neurosci Methods. 116, 147-55, 2002
3. Suzuki Y et al. Feasibility study of single region lambda chart analysis for pyramidal tract physiology. J Neurol. 250, 1185-9, 2003
4. Bozzali M et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. Am J Neuroradiol. 23, 985-8, 2002



Neuropeptide Y による 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の制御

国立精神・神経センター神経研究所
免疫研究部 林 幼 偉

【緒言】

多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) は、ミエリンの構成タンパクを感作することで発症する¹。EAEの発症には IFN γ , TNF α などの Th1 型サイトカインを産生する CD 4 陽性自己反応性 Th1 細胞の関与が特に重要とされており、IL-4, IL-5 などの Th2 型サイトカインを産生する Th2 細胞とのバランス (Th1/Th2 バランス) を調節することで発症が制御されることが分かっている²。

神経系と免疫系は隔絶された環境にあることや自己・非自己を認識することなど類似する点が多く、以前から相互のクロストークは指摘されていた³。ストレスで交感神経系が活性化されるとリンパ球が減少し免疫系が低下するといわれており、カテコラミンによって EAE が軽減され⁴、枯渇させると EAE が悪化することが報告されている⁵。カテコラミンなどの神経伝達物質とともに神経終末に存在する神経ペプチドの中で、神経ペプチド Y (neuropeptide Y : NPY) は交感神経賦活化で放出されるペプチドである⁶。これは神経細胞に広く分布し、その受容体は Y1 から Y5 の 5 つが報告されているが、Y1 受容体は広汎に分布し、免疫細胞にも発現している⁶。近年 NPY が自己免疫疾患に影響を与えることが注目されており⁷、EAE における作用機序を明らかにするため実験を行った。

【対象・方法】

EAE は C57BL6/J マウス又は SJL/J マウスに MOG 35-55 または PLP 139-151 を免疫して誘導した。

EAE 誘導後、NPY またはそのアミノ酸置換体である Y1 受容体特異的アゴニスト (Y1R agonist) を隔日で腹腔内投与して臨床経過に与える修飾効果を見た。

NPY が臨床経過のどの期間にもっとも強く作用するのかを調べるため、全経過投与群 (感作後0~30日)、誘導期投与群 (感作後0~10日)、発症後投与群 (感作後10~30日)、対照 (PBS) 投与群で比較した。

NPY が臨床経過にどのように関与するのかを調べるため、Y1R agonist を隔日投与したマウスのリンパ節細胞と脾細胞をペプチド感作後11日目で調製し、ペプチド特異的な増殖反応と IFN γ 産生能を調べ、マウス血清における感作ペプチド特異的な IgG アイソタイプを対照群と比較した。さらに同様に調整した細胞を感作ペプチドで3日間再刺激した後、放射線照射した未感作マウスに移入して passive EAE を誘導し、対照群と比較した。またペプチド感作時に Y1R agonist を隔日投与したマ

ウスから、T細胞または抗原提示細胞を分離し、感作のみを行ったマウスのT細胞または抗原提示細胞とともに感作ペプチド存在下で培養し、反応性の差異を検討した。

【結果】

NPY 投与により用量依存性に EAE は軽減されたが (図 1 A, B)、Y1 受容体特異的拮抗薬 BIBO 3304 を NPY と同時に投与すると NPY による EAE 抑制効果が消失した (図 1 C)。Y1R agonist は低用量でも NPY と同等の EAE 抑制効果を示し、特に [D-His²⁶] NPY において顕著であった (図 1 D)。つまり NPY による EAE 抑制作用は Y1 受容体を介していることが分かった。このため以降の実験は Y1R agonist として [D-His²⁶] NPY を用い、NPY の作用を検討した。

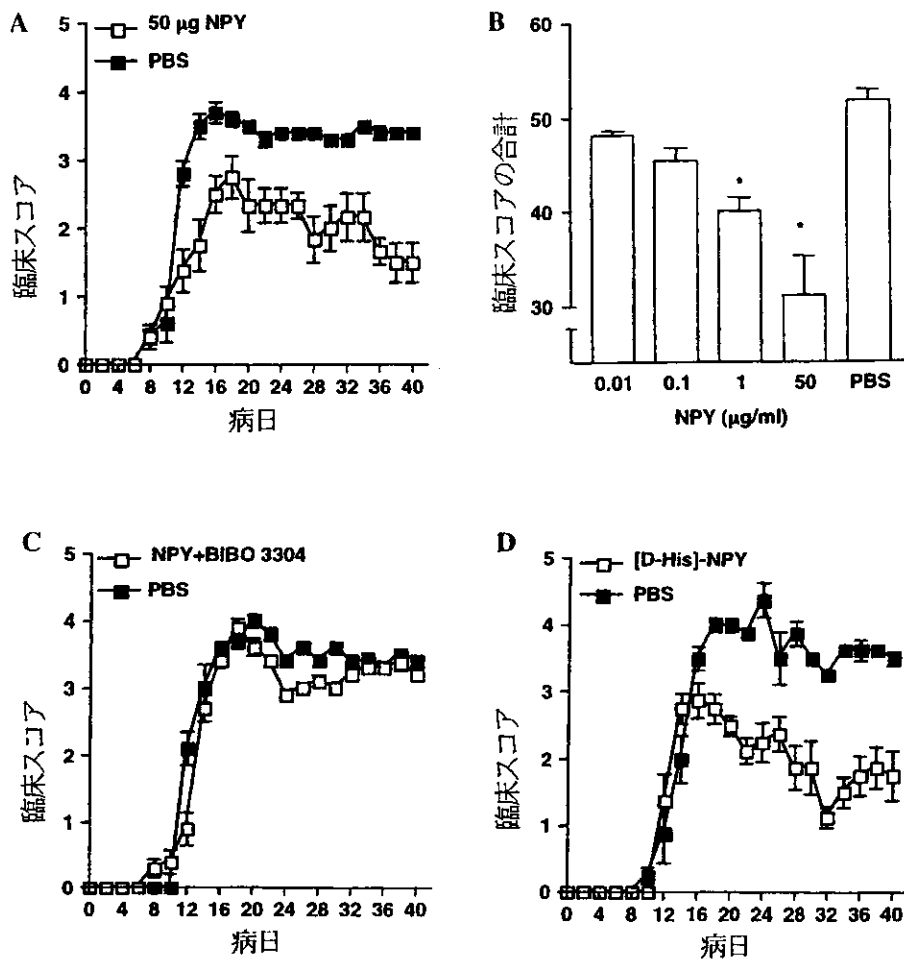


図1 NPY による EAE の抑制

C57BL6/J マウスに MOG 35-55 ペプチドを用いて EAE を誘導した。

A : EAE 誘導時に NPY (50 µg/kg) を投与すると、EAE が抑制された。

B : NPYの投与量を変えてみると、NPYはEAEを用量依存性に抑制した。

C : EAE 誘導時に NPY と Y1 受容体拮抗薬 (100 µg/kg) を投与すると、抑制が除去された。

D : EAE 誘導時に Y1 受容体アゴニストを投与すると、低用量 (0.01 µg/kg) で抑制された。