



特定非営利活動法人

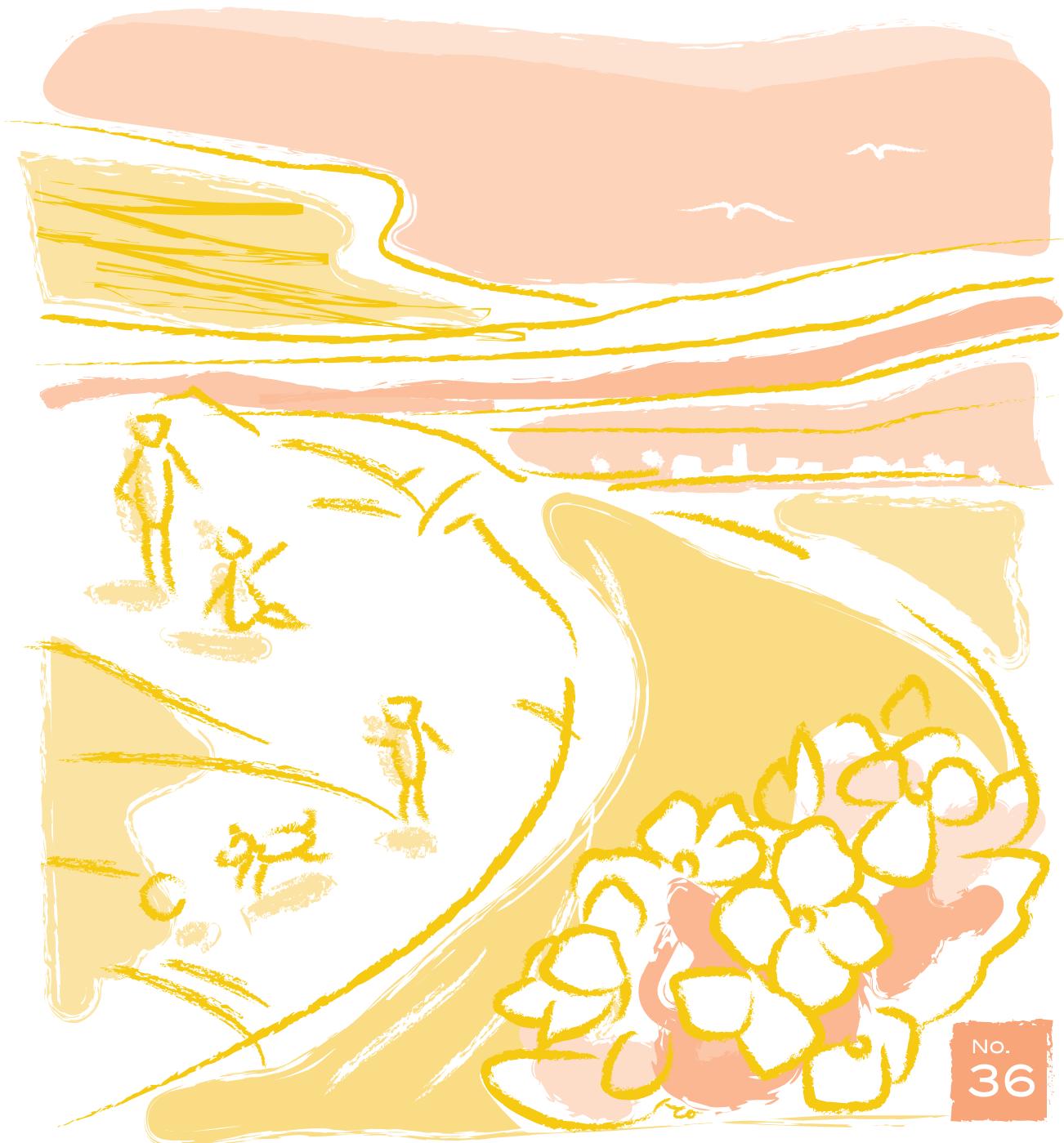
日本多発性硬化症協会

NPO Japan Multiple Sclerosis Society (略称 日本 MS 協会)

ニュース・レター

No.36
2013.6

〒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
E-mail: jmss@sanyeicorp.co.jp URL: http://www.jmss-s.jp/



No.
36

目 次

1. ご挨拶～難病対策の行方～	理事長 井形昭弘 (名古屋学芸大学学長) …… 1
2. 第2回市民公開講演会を終えて	NPO法人日本多発性硬化症協会 副理事長 水谷裕之 …… 2
3. NPO法人日本多発性硬化症協会事務局	…… 3
4. 多発性硬化症治療の進歩 関西多発性硬化症センター [†] (京都民医連中央病院・大阪入野医院めまいセンター) 斎田孝彦 …… 4	
5. 第2回日本多発性硬化症協会 市民公開講演会 多発性硬化症の研究と臨床：これからの10年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部／ 病院多発性硬化症センター 山村 隆 …… 5	
6. 多発性硬化症における新規バイオマーカーの検討 横浜市立大学附属病院 神経内科 高橋慶太 …… 6	
7. 多発性硬化症患者末梢血T細胞のサイトカイン制御におけるsirtuin-1の役割 国立病院機構 北海道医療センター 神経内科 宮崎雄生 …… 9	
8. 視神経脊髄炎における未熟形質細胞の役割 国立精神神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学分野 千原典夫 …… 13	
9. 「平成25年度医学助成について」のお知らせ	…… 16
10. 特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 役員名	…… 17
11. 医学顧問団	…… 19
12. 法人賛助会員及び寄付法人一覧	…… 25
13. 個人賛助会員及び寄附個人一覧	…… 26
14. あとがき	…… 27

ご挨拶

～難病対策の行方～

多発性硬化症に罹患し制圧される日を待ち望んで頑張っておられる患者の皆さん。皆さんは決して一人ではありません。同じ病気で悩みを共有している多くの方々がおり、それらの方々と悩みを共有しあわいに手を取り合って明るい未来に向けて一緒に頑張りましょう。

医学の進歩は留まるところを知らず、如何なる病気も近い将来、必ず治るようになります。私は1960年から1970年にかけてわが国に発生したSMONと云う奇病を経験しました。原因不明で伝染性があると恐れられ患者さんは病気の苦痛に加えて社会から阻害され差別を受け、多くの患者さんが自殺しました。病気に負けてたまるかと云う患者さん達は団結して、政府に原因究明と救済を求めました。その運動が社会を動かし、政府は専門家を動員した研究班を組織し、異例の研究費を準備して原因究明に努力した結果、3年後、私どもが注目していた緑色物質の解析から服用した整腸剤キノホルムの中毒であることが解明され、発症は終焉したのです。この成果は患者さんの運動の勝利と云うべきでしょう。

これを契機にわが国の難病対策がスタートし、難病第一号に多発性硬化症が指定されました。この難病対策はわが国が世界に誇る政策で、多くの難病において患者さんを救済し、また研究上多くの成果を挙げ、幾つかの治療法が開発されました。

この流れにあって多くの希少疾患が社会の注目を浴び、難病指定を受けるようになり対象難病は急激に増加しました。従来社会から疎外されていた難病患者にとっては朗報でしたが、予算や能力の限界を超し持続可能な対策が議論され始めました。

最近の情報では新しい難病指定で昔からの難病患者の軽症者は医療費補助から外さざるを得ないと議論が始まっている由です。多発性硬化症は軽症の内に手を打つことで重症化を防ぐことが出来るので、軽症の皆さんも除外に置かれないよう、PRし、当局に陳情しています。

しかし、同じ予算枠内では他の難病患者を犠牲にせねばならない側面もあり、本来、予算の枠を増大させるのが正道です。単に予算内のやりくりではなく、総枠を拡大した上、科学的にどう費用を投入したら最も効果的かを考えるべき時代になったと云うべきでしょう。幸い2013年4月障害者総合支援法が施行され、本症患者も対象になれることになりました。

福祉国家とは弱者に優しい社会です。みんなで力を合わせて、より優れた難病対策を考えていきましょう。

理事長 井形昭弘
(名古屋学芸大学学長)

第2回市民公開講演会を終えて

3月10日（日曜日）江東区のティアラこうとうで午後1時より行われたNPO法人日本多発性硬化症協会（略称日本MS協会）主催の第2回市民公開講演会と親睦交流会はMS患者さま、その家族の方や多くの一般参加者など100名ほどの出席者の中、無事に終えることが出来ました。昨年よりさらに盛会となりましたこと参加された皆様方に感謝申し上げるとともに嬉しく思っております。

日本MS協会は多発性硬化症世界連合の日本の窓口として、世界におけるMSの最新情報の収集と国内の医学者への情報提供、MSの研究促進、社会教育、患者サービス、募金活動を目的とし、昭和52年1月に設立し、爾来36年にわたり、活動を継続、昨年任意団体からNPO法人に衣替えし、現在に至っております。

本年度はこの市民公開講演会のほか、5月25日（土曜日）（5月29日が国際MSDay）には東京浅草吾妻橋近辺において、MS啓蒙のためのキャンペーン活動を行います。また秋に入りましてからは、10月4日から6日の3日間世界のMS関係の団体、役員、医師、患者の方々が一同に会する2年に一度の国際コンベンションがドイツのベルリンで開催されます。その会合にも当会の井形昭弘理事長と中島莊次事務局長が参加し、日本を代表して井形理事長が日本におけるMS医療の現状と日本MS協会の活動紹介をスピーチする予定になっております。

さらに加えて11月6日から8日の3日間第6回PACTRIMS（Pan-Asian Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis アジア太平洋多発性硬化症学会）が京都にて開催されることになっており、その学会にも当会、MS友の会とMSキャビンで協力し、何らかの形で参加する予定しております。

上記の活動を通じ、MSを社会に啓蒙するとともに、MSという難病が治らない病気から治る病気へ、さらには撲滅を目指す医学研究の一助になりたいと願っております。

末筆ながら、公開講演会開催にあたり、講師を務めていただきました斎田先生、山村先生、高橋先生、宮崎先生、ロンドンパラリンピック銀メダリスト伊藤智也氏、準備、片付けに協力いただいたボランティアの皆さんに厚く御礼申し上げます。

来年もさらに盛会となるよう当会役員、スタッフ一同努力いたしてまいりますのでよろしくお願ひ申し上げます。

平成25年4月

NPO法人日本多発性硬化症協会
副理事長 水谷裕之

NPO 法人日本多発性硬化症協会事務局

多発性硬化症国際連合（MSIF）の HP に第 2 回市公開講演会と親睦交流会の様子が英文にて掲載されましたので、下記ご紹介致します。

Japanese MS Society hosts second seminar

On 10 March, around 100 people affected by MS and their family and friends, MS health professionals, industry representatives and the general public attended Japan MS Society's (日本多発性硬化症協会 - JMSS) second MS seminar in Tokyo, Japan.

JMSS Chairman, Dr.A.Igata, opened the seminar. Dr.T.Saida (President of Kansai MS Centre, President of PACTRIMS), Dr.T.Yamamura(MS professional at National Centre Hospital and member of MSIF's International Medical and Scientific Board), Dr.K.Takahashi, Dr.Y.Miyazaki and Dr.T.Tabira(also a member of MSIF's International Medical and Scientific Board)gave presentations at the seminar. Tomoya Ito, a person with MS who won three silver medals at the London Paralympic Games in 2012, also gave a speech.

Japan MS Society are planning a third seminar for 2014.



井形理事長あいさつ



会場の様子



伊藤智也氏講演

多発性硬化症治療の進歩

関西多発性硬化症センター
(京都民医連中央病院・大阪入野医院めまいセンター) 斎田 孝彦

多発性硬化症（MS）は再発を反復しつつ次第に障害が重度となる慢性疾患である。かつては治療法が存在しなかったが、1993年に有効な治療薬としてインターフェロン β 1bが北米で利用可能となり突破口が開かれた。その後の進歩は目覚ましく、現在では先進国で10種類の治療薬が利用可能となっており、より根治的治療の開発もすすめられている。

一方、日本で利用可能なのは3種類の薬剤で、ギャップが拡大しつつある。日本人でのMS発症率は増加しつつあるが、欧米人の5～20分の一と稀な疾患であることがギャップの一因ではあるが、それを克服する審査承認のシステムを構築するのが政治と行政の務めであり、我々国民や団体には、政府の怠慢を許さない行動が求められている。

疫学、病理学データの解析では、MSの初期には炎症と脱髓が盛んであるが、次第に炎症は消退してゆくこと、神経細胞と軸索の変性脱落は、炎症の結果として初期から水面下で進行しており、神経線維変性の進行はおそらく炎症によって時限爆弾のように初期にセットされ、年余を経て遅れて細胞死の進行が開始され、後期には障害の持続的進行が顕在化することを教えた。インターフェロン β 1bの北米治験の21年間の追跡調査で、「初期の2年間使用開始が遅れたグループ」では、その後の19年間の治療継続にもかかわらず「初期からの使用開始グループ」に比べて、21年後までのMSによる死亡数が2倍であった。より有効な薬剤の使用を少しでも早期に開始する初期治療の重要性が示された。逆に、長期使用で有効性が不足していることが明らかとなつてから、より有効な薬剤へと段階的にスイッチする、これまで一般的に行われてきた段階的治療強化戦略（escalation therapy strategy）の不充分さが認識された。

残念ながらこれまでに開発された全ての障害進行防止治療薬は炎症を抑制することで効果を発揮するので、すでに蓄積された病巣での神経線維変性進行を抑制する効果を有しない。従って、初期に強力な治療を行う誘導治療戦略（induction therapy strategy）による病巣蓄積の防止こそが長期予後を左右し、障害進行防止をもたらすと考えられる。

日本で2000年以降利用可能となった第一世代薬であるインターフェロン β 製剤（1a&1b）は年間再発率を平均で約30%減少させるが、2011年末から利用可能となった第二世代薬フィンゴリモドでは平均54%減少した。本剤は京都大学で発見され、田辺三菱製薬が特許を有し、世界で利用されるようになった、日本発の薬剤である。さらに、日本での治験が終わり厚生労働省に使用申請が提出され、国内での早期の使用開始が期待されているナタリズマブでは、年間再発率の平均69%減少と高い有効性が示された。また現在も、より有効性の高い薬剤、より安全な薬剤の開発が進行しつつあり、新たな時代の開幕が間近であると言える。

長期の安全性を確保しつつ、より有効性の高い治療薬を、できるだけ早期から使用することが今後のMS治療のポイントであるといえる。その前提となる正確な診断、適切な薬剤の選択、安全性確保のノウハウ把握が可能な専門医師の育成と、MS医療を支えるナース、薬剤師、リハビリテーション専門家などの専門的チームの育成を全国に広げることが、これからの課題である。

第2回日本多発性硬化症協会 市民公開講演会 多発性硬化症の研究と臨床：これからの10年

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部／
病院多発性硬化症センター 山 村 隆

私は多発性硬化症（MS）と視神經脊髄炎（NMO）の研究と臨床に永年携わって来ましたが、今回は研究室で現在関心を持って進めている研究と最新の治療についてお話しします。昔の書籍や教科書では多発性硬化症は「原因不明で治療法のない難病」という表現で切り捨てられていたように思います。しかし、インターフェロンβやフィンゴリモドが既に日本で認可され、つぎつぎに新薬の開発が進んでいる現状を見ると、MSはあと10年もすれば、恐れる必要のない病気になるかもしれません。MSの患者さんが再発や進行の不安から解き放たれること、質の高い日常生活を維持できるようにすること、そしてMS患者さんがこれ以上増えないようにすることを目指して研究を進めています。

MSはもともと欧米に多く、日本では少ない病気でしたが、最近日本で急速に増加しています。この30年で10～20倍に増えていると思います。これには日本人の生活習慣の欧米化が重要であろうと言われて来ましたが、私たちは、もう一步踏み込んで、欧米風の食生活に伴う腸内細菌叢の変化がMSの増加に関わっているのではないかと考えています。研究がまとまれば、MSの予防の方法が確立し、MSは結核やポリオのように過去の病気になるかもしれません。

これまで新薬の開発は、主に製薬会社の中で行われて来ました。しかし、大学や国立研究機関でも、次々に治療薬の候補となる物質が発見されています。2003年には法律が変わり、製薬企業の手を借りることなく、医師・研究者が自分たちで、自分たちの発見した薬の初期開発を進めることができるようになりました。これを医師主導治験と言います。国立精神・神経医療研究センターでは現在、OCHという薬の医師主導治験を進めています。OCHは経口薬で、MSの免疫異常を矯正する効果が期待されています。これまでに12人の被験者の方に一回だけ服薬していただき、OCHの有用性が確認されています。国産のMS治療薬の開発には大変な困難がありますが、医療スーパー特区などの国の政策的な支援のお陰で、開発に弾みがついています。

新しい治療法の開発には、別の病気の治療薬の適応拡大という方法もあります。新薬でなく、既にある薬の用途を広げるというやり方です。私たちは患者さんの血液を使った研究を繰り返した結果、関節リウマチの治療薬である抗IL-6受容体抗体（トリシリズマブ）が、NMOに有効ではないかと考えるに至りました。倫理委員会の承認を受けた上で、現在8人のNMO患者さんにトリシリズマブを投与しています。NMOの再発が抑えられただけでなく、NMOに特有の痛みや疲労感も取れました。このような新しい治療法の開発に向けた研究は、これから大きく発展します。そしてMSやNMOが過去の病気になる時代が来ると思います。

多発性硬化症における新規バイオマーカーの検討

横浜市立大学附属病院 神経内科 高橋慶太

【はじめに】

多発性硬化症（MS）は中枢神経における脱髓を特徴とする原因不明の難病である。初発を含む MS の急性増悪は臨床症候に加え、主に MRI 所見および脳脊髄液中に含まれるオリゴクローナルバンドの検出、および脳脊髄液中の IgG の増加を評価する IgG Index などの診断マーカー検査にて判断される⁽¹⁾。しかし、これらの検査では急性増悪時においても陰性である症例が少なくないため、診断において十分ではないことが知られている。従って、より精度が高く、且つ簡易に検査できる MS の診断マーカーの開発が緊急の課題である。

本研究の研究協力者である竹居らは、新規の神経回路形成に係る機能分子 LOTUS を発見し、LOTUS が内在性の Nogo 受容体アンタゴニストとして機能することを明らかにした⁽²⁾。一方、Nogo 受容体およびそのリガンドである Nogo-A は神経が障害された後の神経再生阻害に関与するタンパク質として知られている⁽³⁾⁻⁽⁵⁾。そして近年、Nogo 受容体、Nogo-A が MS の神経再生阻害に関与することが多数報告されている⁽⁶⁾⁻⁽⁸⁾。従って、我々は Nogo 受容体アンタゴニストである LOTUS もまた MS の病態・病勢と機能的関連があると考え、MS 患者の臨床所見と脳脊髄液中の LOTUS 濃度の関連につき検討を行った。

【対象・方法】

(1) 対象

McDonald の診断基準を満たす再発寛解型 MS 症例と、臨床所見・検査所見から神経疾患の存在が否定された症例を Normal Control とし、それぞれの脳脊髄液中の LOTUS 濃度を測定した。また、MS 症例については、臨床的な増悪があり MRI 等の検査で明らかな異常を伴う症例を「再発群」、臨床的な増悪があるものの MRI 等の検査で異常を伴わなかった症例を「再発疑い群」、臨床的にも検査においても再発の存在が否定される症例を「寛解群」とし、これら 3 群について LOTUS 濃度の比較を行った。なお、本研究は該当する施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

(2) 脳脊髄液中の LOTUS の検出・同定

6% ゲルによる SDS-PAGE で髄液検体に含まれる蛋白質を分離し、我々が作製した抗 LOTUS 抗体を用いて常法に従いウエスタンブロティングを行った。さらに、Peptide Block による Band の消失を確認し LOTUS を同定した。

(3) 相対濃度の測定

基準となるサンプルを準備し、基準サンプルと上記疾患の髄液サンプルにおける LOTUS を上記の手法を用いて同一メンブレン上で検出した。検出した band の intensity を測定し、基準サンプルの intensity を 1.0 とした時の、その他の髄液サンプルの相対値を算出し、統計学的な有意差を検討した。

【結 果】

- (1) MS の「再発群」では Normal Control 群と比べ有意に髄液中の LOTUS 相対濃度の低下を認めた。
- (2) MS の「寛解群」では、髄液中の LOTUS 濃度の低下は認められず、Normal Control 群と同程度であった。
- (3) MS の「再発疑い群」では髄液中の LOTUS 濃度の幅広い分布を認めた。

【考 察】

脳脊髄液中の LOTUS 濃度は MS の急性増悪時に減少し、病勢の改善と共に正常な濃度まで改善することが示唆された。また、MRI 等の検査では異常がなかったにもかかわらず、LOTUS 濃度が低下していた症例が認められたことからも、LOTUS が急性増悪におけるこれまでにない鋭敏なマーカーとなりうる可能性が示唆された。現在、症例数を蓄積し再現性を検証中であり、絶対濃度の測定手法を開発することで臨床現場において有用なバイオマーカーとしての確立を試みている。

【結 論】

脳脊髄液中の LOTUS 濃度の変動は MS の病勢を評価する新規バイオマーカーとして有用であることが示唆された。

【研究協力者】

横浜市立大学医学群生体システム科学系生命医科学部門 教授 竹居光太郎

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学講座 教授 田中章景

横浜市立大学附属病院神経内科 教授 鈴木ゆめ

【参考文献】

- (1) Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria." Annals of Neurology 69 (2) : 292-302
- (2) Sato, Y., M. Iketani, et al. (2011). "Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation." Science 333 (6043) : 769-773.
- (3) Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelinassociated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. Nature 2000 ; 403:435-439.

- (4) Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans. *Nature* 2000 ; 403 : 383–384.
- (5) GrandPre T, Nakamura F, Vartanian T, Strittmatter SM. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a reticulon protein. *Nature* 2000 ; 403 : 439–444.
- (6) Karnezis, T., W. Mandemakers, et al. (2004). "The neurite outgrowth inhibitor Nogo A is involved in autoimmune-mediated demyelination." *Nature Neuroscience* 7 (7) : 736-744.
- (7) Yang, Y., Y. Liu, et al. (2010). "Silencing Nogo-A promotes functional recovery in demyelinating disease." *Annals of Neurology* 67 (4) : 498-507.
- (8) Petratos, S., E. Ozturk, et al. (2012). "Limiting multiple sclerosis related axonopathy by blocking Nogo receptor and CRMP-2 phosphorylation." *Brain* 135 (Pt 6) : 1794-1818.



多発性硬化症患者末梢血 T 細胞の サイトカイン制御における sirtuin-1 の役割

国立病院機構 北海道医療センター 宮 崎 雄 生
神 経 内 科

【緒 言】

多発性硬化症（MS）の病態には中枢神経抗原反応性の T 細胞、なかでも T ヘルパー（Th）1 および Th17 細胞が中心的な役割を果たしていると考えられているが、加えて B 細胞、制御性 T 細胞、natural killer（NK）細胞、NKT 細胞など他の免疫担当細胞が状況に応じて疾患増悪または抑制的に働いていることが知られている。これら免疫学的側面に加えてニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイト、マイクログリアなどからなる神経系細胞も免疫系細胞との複雑な相互作用を元に MS の病態を形成している¹。従って、MS の治療戦略には免疫系、神経系双方を視野に入れた検討が必要である。

Sirtuin（SIRT）1 はヒストン脱アセチル酵素であり、ヒストンおよび非ヒストン蛋白を脱アセチル化することでそれらの蛋白の働きを調節する²。SIRT1 は酵母におけるカロリー制限による寿命延長に関与することで注目を集め、脂質代謝、糖代謝や循環器系における役割に加え神経保護作用があることが報告されている²。さらに、SIRT1 は免疫系においては炎症の抑制に重要な役割を果たすこと、T 細胞の免疫寛容を誘導し実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の抑制に関与すること³が報告されている。本研究では神経系、免疫系双方においての役割をもつこの SIRT1 に着目し、その免疫細胞のサイトカイン制御における役割を検討した。本書ではこれまで得られた MS 患者末梢血 B 細胞における結果と CD4 陽性 T 細胞における予備的結果につき報告する。

【対象・方法】

- 14 名の MS 患者および 13 名の健常対照者末梢血単核細胞より磁気ビーズを用いて B 細胞を精製し、CD40 単独、または CD40 と B 細胞抗原受容体（BCR）供刺激により產生されるサイトカイン [lymphotoxin (LT), tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL)-10] を ELISA で定量。また刺激後の細胞より RNA を抽出し、SIRT1 の発現を real time PCR で定量した。
- MS 患者および健常者末梢血より精製した B 細胞のサイトカイン产生に対し、SIRT1 の抑制剤である EX527 または SIRT1 活性化剤である resveratrol の影響を検討した。
- 健常者末梢血単核細胞より磁気ビーズを用いて CD4 陽性 T 細胞を精製し、CD3 単独、CD3 および CD28 供刺激に対するサイトカイン [interferon (IFN)- γ , IL-17] 产生と刺激後の細胞における SIRT1 mRNA を定量した。

【結 果】

1. MS 患者由来 B 細胞は健常者と比べ CD40、BCR 供刺激に対する LT、TNF α 産生が有意に高く、CD40 刺激に対する IL-10 産生が有意に低値であった。SIRT1 の発現は CD40、BCR 供刺激において MS 患者で健常者より有意に低値であった（図 1）。
2. EX527 は健常者 B 細胞からの LT、TNF α 産生を増強した。Resveratrol は MS B 細胞からの LT、TNF α 産生を抑制した。EX527、resveratrol とも IL-10 産生には影響を及ぼさなかった（図 2）。
3. CD4 陽性 T 細胞における SIRT1 の発現は CD3 刺激で低下し、CD3、CD28 供刺激ではさらに低下した（図 3）。

【考 察】

本研究では MS 患者末梢血 B 細胞は LT、TNF α を高産生し、SIRT1 の発現が低いこと、SIRT1 の活性を調節することで B 細胞からの LT、TNF α 産生が調節されうることが示された。CD4 陽性 T 細胞においては CD3、CD28 の刺激に対して SIRT1 の発現低下がみられた。B 細胞と同様に CD4 陽性 T 細胞のサイトカインが SIRT1 により制御されるか、MS 患者 CD4 陽性 T 細胞で SIRT1 発現に異常が見られるか今後の検討課題である。SIRT1 は免疫系において NF- κ b、AP1 などの転写因子を脱アセチル化することがその作用に重要であることが動物実験で報告されている。本研究で見られた SIRT1 による B 細胞のサイトカイン制御もこれら転写因子の抑制で説明可能である。これら転写因子は CD4 陽性 T 細胞の活性化にも関与しており、本細胞においても SIRT1 がサイトカイン産生抑制に関与することが予想される。

近年の我が国における MS 有病率の上昇は環境要因の変化⁴、なかでも食習慣の変化と関連が考えられている。SIRT1 が摂取カロリーと関連があることから、SIRT1 は本邦において MS が増加しているという疫学的事実と MS の免疫病態をつなぐメカニズムの一つである可能性が考えられる。また、SIRT1 はアルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症の動物モデルにおいて神経保護作用があることが報告されている。この SIRT1 の神経保護作用は EAE において認められており⁵、SIRT1 を標的とした治療は MS の免疫学的および神経生物学的側面の双方に対する効果が期待できる点で魅力的であるといえる。なお、resveratrol をはじめとした低分子 SIRT1 活性化剤は米国において尋常性乾癬、潰瘍性大腸炎、二型糖尿病、メタボリックシンドローム、癌などに対する臨床治験が行われており（<http://clinicaltrials.gov/>、<http://www.cancer.gov/>）、MS を含めた他のヒト疾患治療への応用は困難ではないと想像される。

【結 論】

SIRT1 は MS 患者末梢血 B 細胞のサイトカイン産生異常と関連しており、試験管内では SIRT1 の活性化によりその異常を是正できた。CD4 陽性 T 細胞の活性化に伴い SIRT1 発現は低下しており、その機能的意義、MS における役割を検討する予定である。

【研究協力者】

菊地 誠志 国立病院機構 北海道医療センター 院長
新野 正明 国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部 部長
深澤 俊行 さっぽろ神経内科クリニック 院長

【参考文献】

1. Sospedra, M. & Martin, R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.* 23, 683–747 (2005).
2. Haigis, M. C. & Sinclair, D. A. Mammalian sirtuins : biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol* 5, 253–295 (2010).
3. Zhang, J. et al. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *J. Clin. Invest.* 119, 3048–3058 (2009).
4. Kira, J.-I. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2, 117–127 (2003).
5. Shindler, K. S. et al. Oral resveratrol reduces neuronal damage in a model of multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 30, 328–339 (2010).

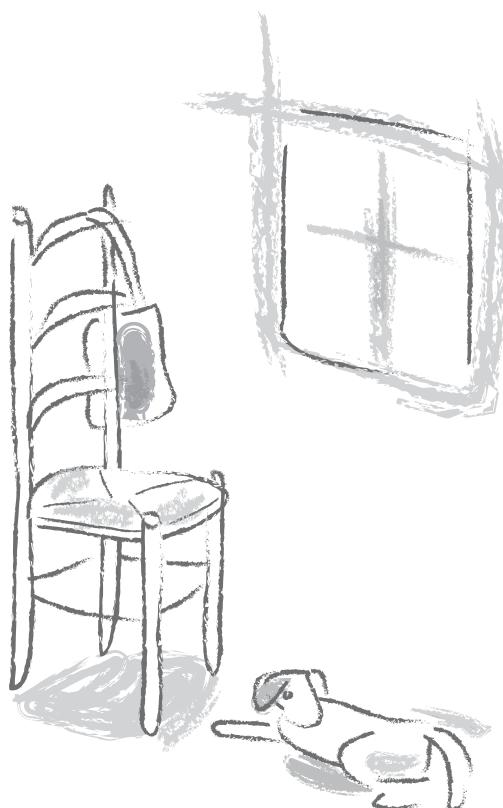


図1：健常者（HS）およびMS患者B細胞のサイトカイン産生（A）およびSIRT1発現（B）。

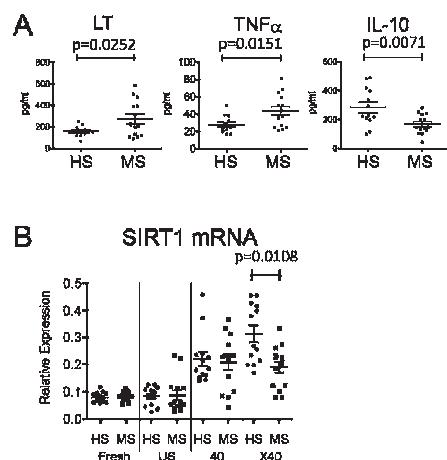


図2：B細胞のサイトカイン産生に対するEX527（A：健常者）またはresveratrol（B：MS）の作用。

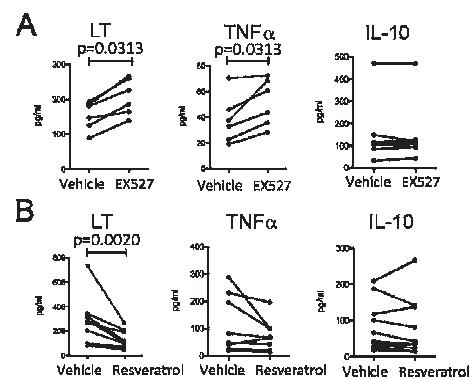
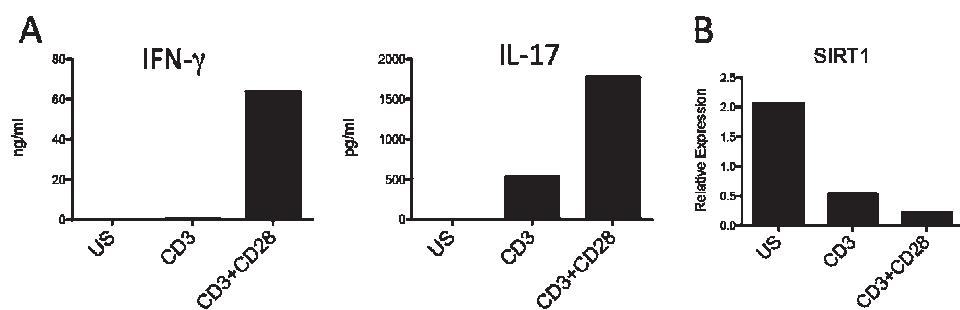


図3：健常者CD4陽性T細胞のサイトカイン産生（A）およびSIRT1発現（B）。



視神経脊髄炎における未熟形質細胞の役割

国立精神神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 千 原 典 夫
神戸大学大学院医学研究科 神経内科学分野

【はじめに】

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica : NMO) は視神経、脊髄に繰り返し炎症を生じる慢性炎症性自己免疫性中枢神経疾患で欧米と比較して日本人に多い。多発性硬化症 (Multiple Sclerosis : MS) と NMO は病勢の再発と寛解を繰り返すため、かつてこれらは同一疾患の亜型であると考えられ同様の治療が施されてきた。Lennon らによって同定された抗アクアポリン 4 抗体（抗 AQP4 抗体）はグリア境界膜に高発現する AQP4 を認識する自己抗体で NMO に特異的であるとされる¹⁾。NMO の病理では血管周囲に IgG と補体の沈着がみられ、沈着部位のアストロサイトは破壊される。初期病変にはアストロサイト上の AQP4 のみが脱落していることもあり、抗 AQP4 抗体がグリア境界膜を破綻させる先兵となりうることが示唆されている²⁾。さらに MS の動物モデルである自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) を発症させたラットに患者 IgG を静脈投与すると NMO 類似の病理像を呈したことから、抗 AQP4 抗体がその疾患マーカーとしてだけでなく、病原性を有していると考えられている^{3) 4) 5)}。抗 AQP4 抗体はアストロサイト障害を引き起こし再発のきっかけになることから、抗 AQP4 抗体産生細胞を標的とした治療法は病態に即していると考えられる。抗体産生を司るのは B 細胞であるが、NMO では B 細胞を活性化する背景が複数報告されている。例えば NMO の髄液中には B 細胞活性化作用を有するインターロイキン 17 (IL-17) が増加していると報告されている⁶⁾。また MS で用いられる寛解維持療法のインターフェロン β (IFN- β) は NMO を増悪させることがある。IFN- β も B 細胞を活性化するサイトカインである^{7) 8)}。最近我々は MS 患者や健常人と比較して抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者末梢血に増加した未熟形質細胞 (plasmablast : PB) が末梢血における主な抗 AQP4 抗体産生細胞であることを発見し報告した⁹⁾。PB は分化段階の進んだ活性化 B 細胞で、この細胞の生存や抗 AQP4 抗体産生能は主にインターロイキン 6 (IL-6) シグナルに依存していたことから、抗 IL-6 受容体抗体が抗 AQP4 抗体産生細胞を標的とした治療法になり得ると提唱している。

今回、我々は MS と異なる NMO 特有の B 細胞異常として PB に注目し、末梢血で増加している PB がどこで病原性を発揮するのかについて末梢血と髄液での比較解析を行った。

【対象・方法】

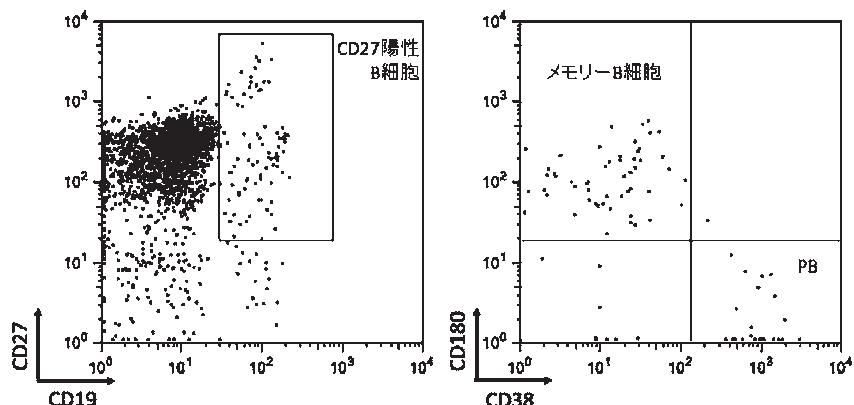
抗 AQP4 抗体陽性 NMO 患者 7 名、MS 患者 8 名を対象とした。抗体陽性 NMO 患者は Wingerchuk らの提唱する NMO spectrum disorder¹⁰⁾ も含んだ。MS は McDonald 診断基準¹¹⁾ を満たす再発寛解型 MS 症例を対象とした。対象者から同時に採取した末梢血単核球細胞および髄液細胞に対してフローサイトメーターを用いて CD19, CD27, CD38, CD180 といった表面マーカーの発現を解析した。本研究

は国立精神神経医療研究センターおよび神戸大学医学部附属病院の倫理委員会において承認を受け行われた。

【結 果】

#1 再発時髄液中の PB は NMO 患者で増加していた。

まず NMO の病勢による髄液所見の違いを検討した。髄液中の B 細胞は抗原感作された CD27 陽性細胞が主な細胞群で CD27 隆性のナイーブ B 細胞はあまり認められないことが知られている。我々の検討では再発時の NMO 患者では B 細胞のうち約 70% が CD27 陽性 B 細胞であり（なお、末梢血では B 細胞の約 30% が CD27 陽性 B 細胞）、CD27 陽性 CD38 隆性 CD180 陽性のメモリー B 細胞に加えて CD27 陽性 CD38 陽性 CD180 隆性の PB も認められた（図）。一方で寛解期に病勢評価のため採取された NMO 患者髄液では CD27 陽性 B 細胞を認めたが、メモリー B 細胞の分画のみで PB は含まれていなかった。再発時の MS 患者髄液においても CD27 陽性 B 細胞を認めたが、同様にメモリー B 細胞の分画が大部分であった。NMO および MS の再発時髄液細胞中の PB 数の割合は NMO で有意に高かった。（ $P < 0.05$ by Mann-Whitney test）



（図の説明）

左パネル：髄液細胞を CD19 と CD27 の発現でプロットしており、四角内が CD27 陽性 B 細胞
右パネル：CD27 陽性 B 細胞を CD38 と CD180 の発現でプロットしており、CD38 陽性 CD180 隆性が PB、
CD38 隆性 CD180 陽性がメモリー B 細胞。少量の CD38 隆性 CD180 隆性細胞は非 B 細胞

#2 末梢リンパ組織で活性化した PB が髄液へ浸潤する。

末梢血と髄液中における PB の表面マーカーを比較すると、髄液中の PB はより分化が進み、より多くの IgG を産生する能力を持っていることが分かった。末梢血で活性化した PB の一部が髄液中へ浸潤し中枢神経系での NMO 病理に直接関与している可能性が示唆された。

【結 語】

NMOにおけるPBは末梢血中に増加しており、抗AQP4抗体を産生する。さらに再発時には中枢神経へ浸潤し病態に関与すると考えられた。髄液中のPBはNMO病勢の指標となる。

【研究協力者】

国立精神神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 荒浪 利昌、山村 隆
神戸大学大学院医学研究科 神経内科分野 戸田 達史

【参考文献】

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004 ; 364 : 2106-2112
2. Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. Brain 2007 ; 130 : 1224-1234
3. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. Ann Neurol 2009 ; 66 : 617-629
4. Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica : pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. Ann Neurol 2009 ; 66 : 630-643
5. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica : passive transfer to rats by human immunoglobulin. Biochem Biophys Res Commun 2009 ; 386 : 623-627
6. Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. Brain 2005 ; 128 : 988-1002
7. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. J Neurol Sci 2007 ; 252 : 57-61
8. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese opticospinal MS in neuromyelitis optica spectrum. Neurology 2010 ; 75 : 1423-1427
9. Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 ; 108 (9): 3701-3706
10. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007 ; 6 (9): 805-815
11. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 ; 69 : 292-302

「平成 25 年度医学助成について」のお知らせ

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会は下記の要領で調査研究助成を行います。

(1) 助成対象は多発性硬化症（MS）に関する基礎または臨床研究とします。

(2) 助成金は 100 万円以内とし、件数については 2 件以内とします。

（但し、金額及び件数については、本協会の都合により変更することもあります。）

(3) 応募資格

MS の基礎または臨床研究に従事する若手研究者を対象とします。

平成 25 年 4 月 1 日現在で満 39 歳以下の方が対象になります。

(4) 応募方法

応募者は所定の申請書に必要事項を P C で記入し（手書きの場合、楷書）下記の事務局へ郵送してください。申請書は事務局へご請求ください。

〒 111-0042 東京都台東区寿 4 丁目 1 - 2

特定非営利活動法人日本多発性硬化症協会 事務局

問い合わせ先：電話（03）3847-3561

E-mail: jmss@sanyeicorp.co.jp

(5) 申請受付期間

平成 25 年 7 月 1 日から 8 月 15 日までとします。

(6) 審査方法及び通知

選考委員会で審査の上、9 月末にその結果を申請者に書面にて通知いたします。

(7) 助成金交付日

平成 25 年 10 月中旬以後実施します。

事務局 〒 111-0042 東京都台東区寿 4 丁目 1 番 2 号 TEL (03) 3847-3561 E-mail : jmss@sanyeicorp.co.jp

法人賛助会員及び寄付法人一覧

日本M S 協会の活動は下記の方々のご支援によりおこなわれています。

(平成 24 年度賛助会員及び寄付者)

世界から「健康」と「環境」をテーマに豊かなライフスタイルをお届けします

三栄コーポレーションは、ブランド事業とOEM事業を柱とする生活関連用品を扱う商社です

- 主な取扱いブランド : BIRKENSTOCK、kipling、WMF、mod's hair、Vitantonio
- 主なOEM取引先 : (株)良品計画様



〒111-8682 東京都台東区寿4丁目1番2号
電話(03)3847-3500(代) FAX(03)3842-0901
<http://www.sanyeicorp.com>

biogen idec

Transforming Discovery into Care

発見を治療に生かす

バイオジェン・アイデックは、多発性硬化症治療薬開発のリーダーとして、患者さんに大きな希望を送り続けます。

バイオジェン・アイデック・ジャパン 株式会社

www.biogenidec.com

早く治ってほしい
という願いを、
チカラに。



バイエル薬品株式会社

<http://www.bayer.co.jp/byl>

新薬で人々のいのちと
健康に貢献します。

ノバルティス ファーマ株式会社
<http://www.novartis.co.jp/index.html>

Your Health,
Our Care.[®]



The Health & Care Company*

テバファーマスマスティカル株式会社
<http://www.teva.jp/>

「イノベーションに情熱を。 ひとに思いやりを。」

アスピオは第一三共グループの先鋭的な創薬企業として、医療の未充足ニーズに応える画期的新薬の創出を目指し、ファースト・イン・クラス創薬に邁進いたします。



アスピオファーマ株式会社

兵庫県神戸市中央区港島南町 6-4-3

www.asubio.co.jp



キヨーリンは
生命を慈しむ心を貢ぎ、
人々の健康に貢献します。

私たちキヨーリン製薬グループは、
医薬品事業を中心とするヘルスケア事業を通じて、
人々の健康の維持・増進から病気の治療・予防まで
多様なニーズに貢献できる健康生活応援企業への
進化を目指します。

健康はキヨーリンの願いです。

Kyorin ☺

キヨーリン製薬グループ

キヨーリン健康ホールディングス | キヨーリン製薬 | キヨーリン・リメディオ
ドクターブログム | キヨーリンメディカルサプライ

www.kyorin-gr.co.jp

個人賛助会員及び寄附個人一覧

(あいうえお順)

田　　山　　敬　　一

東　　海　　林　　秀　　幸

西　　垣　　隆　　夫

堀　　井　　功

前　　田　　将　　弥

水　　谷　　裕　　之

訃　報

36年前の当協会創立時より、常にお力を頂き、当協会に多大なる貢献をしてくださいました当協会元会長、元名誉副理事長の和泉國夫様が、本年2月8日ご逝去されました。

享年94歳でした。故和泉國夫様に深い感謝の気持ちを表し、謹んでご冥福をお祈りします。

あ　と　が　き

ニュースレターも今回が36号になります。小職が担当する2回目の発刊になります。35年間継続発刊しているわけで、これは凄いことである、と思います。過去のニュースレター発刊に関与された方々に深く感謝申し上げます。そしてこれからも続くであろうこのニュースレターを一人でも多くの方々にお読みいただけることを心より願っております。

本年3月10日（日）、当協会主催による「第2回市民公開講演会と親睦会」を江東区の公会堂「ティアラこうとう」にて、昨年に引き続き催しました。このニュースレターの冒頭部分に詳しく説明してありますので、そちらをお読みくださるようお願い致します。

国立精神・神経研究センター、神経研究所免疫研究部 部長の山村 隆先生は、今回のニュースレターで、「このような新しい治療法の開発に向けた研究は、これから大きく発展します。そしてMSやNMOが過去の病気になる時代が来ると思います。」と申しておられます。力強いお言葉です。嬉しいお言葉です。

さて、1977年（昭和52年）1月当協会が創立、任意団体として35年間活動してまいりました。昨年（2012年）11月、NPO法人の認証を東京都より受け、新しい日本多発性硬化症協会（日本MS協会）が誕生致しました。

これもひとえに賛助会員企業様と個人寄附者様方から頂いているご支援の賜物でございます。心より御礼を申し上げます。

当協会は今後も若手調査研究者への助成、関係団体への助成、MSセミナー開催、協賛、そしてMS国際連合の日本支部として世界MSデーのイベント等積極的に継続して参ります。どうか皆様のご理解とご支援を引き続き賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

2013年5月吉日

特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会
事務局長 中島莊次