

3. 重症筋無力症患者におけるB細胞活性化因子と治療効果との関連

(東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室)

田中 祥子、山本真実子、落合有美香
前野 朱美、恩田 健二、杉山健太郎
平野 俊彦

(神経内科) 増田 眞之、大塚 敬男、伊藤 操
内海 裕也

(薬剤部) 明石 貴雄

【背景・目的】重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体(AChR)に対する自己抗体により神経筋伝達が障害され、全身の筋力低下を呈する自己免疫疾患である。治療は、副腎皮質ステロイド薬であるプレドニゾン(PSL)による漸増漸減療法が第一選択であるが、GC療法に抵抗性を示す症例や長期投与による副作用が懸念される症例においては、カルシニューリン阻害剤(CNI)が用いられる。MGにおける自己抗体は、自己のAChRタンパクを抗原として認識する自己反応性T細胞が活性化し、続くT細胞依存性のB細胞の活性化によって産生される。B細胞活性化因子(B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family; BAFF)はB細胞上のBAFF受容体(BAFF-R)に結合し、細胞の生存および分化において重要な役割を担っている。一方、過剰なBAFFが存在すると自己反応性B細胞の生存が促され、自己免疫疾患が発症すると考えられている。しかしながら、MGにおけるBAFFの役割や治療との関連については不明な点が多い。そこで本研究では、MG患者B細胞におけるBAFFシグナルと治療効果との関連について検討を行った。

【方法】東京医科大学病院神経内科を受診し、インフォームドコンセントの得られたMG患者68名および健常者17名を対象とし、静脈血を採取した。末梢血単核細胞を用いてフローサイトメトリー法でCD19⁺B細胞におけるBAFF-R⁺細胞率を測定した。血漿中BAFF濃度はELISA法で測定した。一年間治療を行った後、抗AChR抗体価および重症度の指標であるQMGスコアを指標に、治療効果の判定を行った。

【結果】まず重症度の指標であるMGFA分類に基づき、MG患者をクラス0群、クラスI群、クラスII群に群分けし、健常者群を対照として群間比較を行った。CD19⁺B細胞のBAFF-R⁺細胞率と重症度との関連はみられなかった。一方、血漿中BAFF濃度は、いずれの群においても健常者群と比較して低値を示した。MG患者の多くは免疫抑制療法を行っていることから、B細胞関連因子は治療薬の影響を受けている可能性が考えられた。

そこで、MG患者を、薬物治療を行っていない未治療群、免疫抑制薬を使用していない患者群(PSL(-))、PSLで治

療を行っている患者群(PSL(+))、CNIで治療を行っている患者群(CNI)およびPSLに加えてCNIを使用している患者群(PSL+CNI)の5群に分けた。さらに健常者群を対照として、B細胞関連因子の群間比較を行った。血漿中BAFF濃度は、PSL群において、いずれの群と比較しても有意に低値を示した。PSL群において、PSLの一日投与量と血漿中BAFF濃度との間に有意な負の相関が見られたことから、MG患者のBAFF産生にGCによる治療が影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、PSL+CNI群におけるCD19⁺B細胞のBAFF-R⁺細胞率は、いずれの群と比べても有意に低値を示したが、PSL一日投与量との関連は見られなかった。

さらにMG患者におけるBAFF関連因子と治療効果との関連について検討を行った。この結果、血漿中BAFF濃度の変化率と治療効果との関連はみられなかった。一方、CD19⁺B細胞におけるBAFF-R⁺細胞の変化率は、抗AChR抗体価およびQMGスコア変化率と有意な正の相関を示した。

【総括】本研究の結果からMG患者B細胞におけるBAFF-R発現量が減少するにつれ、治療効果が得られる可能性が示された。

4. マルチプレックスおよびブロードレンジPCR法を用いた眼付属器リンパ増殖性疾患における病原体遺伝子の網羅的解析

(眼科) 白井 嘉彦、木村 圭介、上田俊一郎
柴田 元子、後藤 浩

(東京医科歯科大学眼科)

高瀬 博、望月 学

【目的】マルチプレックスおよびブロードレンジPCRシステムは感染性ぶどう膜炎や眼内リンパ腫の診断に臨床応用されている。今回我々は、同システムを用いて眼付属器リンパ増殖性疾患における病原体のDNAを網羅的に検索したので報告する。

【対象と方法】東京医大眼科で眼付属器リンパ増殖性疾患と診断された31例を対象に、生検材料のDNAを細菌、ウイルス、真菌、寄生虫についてマルチプレックスおよびブロードレンジPCRでスクリーニングし、Real-time PCRで病原体DNA量を測定した。

【結果】MALTリンパ腫では20例中6例からHHV-6、3例からParvovirusB19、4例からEBV、1例からHHV-7、1例からクラミジアDNAが検出された。IgG4関連眼疾患では11例中3例からHHV-6、3例からHHV-7、3例からEBVが検出された。

【結論】眼付属器リンパ増殖性疾患では高率にHHV-6、HHV-7、ParvovirusB19、EBVのDNAが検出された。これ