

### 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<sup>+</sup>B細胞におけるBAFF-R<sup>+</sup>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<sup>+</sup>B細胞のBAFF-R<sup>+</sup>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<sup>+</sup>B細胞のBAFF-R<sup>+</sup>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<sup>+</sup>B細胞におけるBAFF-R<sup>+</sup>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

らのウイルスがはじめから潜伏感染していた可能性も考えられるが、何らかの病態形成に関与している可能性も否定できない。

#### 5. 当院で経験した新生児・乳児消化管アレルギーの2症例 (小児科学)

赤羽 麻衣、廣瀬あかね、呉 宗憲  
西亦 繁雄、柏木 保代、河島 尚志  
武隈 孝治、星加 明德

【はじめに】食物アレルギー診療ガイドライン2012では、新生児期から乳児期にかけて食物が原因となる消化器症状を主体としたアレルギーを「新生児・乳児消化管アレルギー」と分類している。米国では本疾患を含む食物アレルギーの分類案が提唱されている。

本疾患群はIgE非依存型（細胞性免疫）の免疫学的機序が主体として関与していると考えられている。しかし、その病態は解明されてはおらず、臨床の現場ではこれらの疾患を厳密に診断・鑑別することは容易ではない。日本においては「新生児・乳児消化管アレルギー」の分類は未だ統一した結論には至っておらず、大きな課題となっている。今回、血便を主訴に当院を受診し新生児・乳児消化管アレルギーと診断した2症例を経験したので報告する。

【症例】症例1：生後2ヶ月頃より2週に1度程度、便にスジ状の血液の少量付着を認め、生後3ヶ月頃より頻回となったため当院受診。ポリープを疑い注腸造影検査施行したところ下行結腸から直腸にかけて広範囲な狭窄病変を認めた。血清総IgE 2.5、牛乳特異的IgE<0.34であったが、末梢好酸球は11%と高値を示しミルクアレルギーを考え栄養をカゼイン加水分解乳としたところ、症状消失し注腸造影再検査にて狭窄病変は改善していた。後日行ったALSTでウシκカゼインとウシラクトフェリンで陽性を示した。症例2：生後2ヶ月頃より度々肉眼的血便を認めていたが生後3ヶ月時まで続いたため当院受診。母乳栄養であったが母親の乳製品摂取量と血便の相関性よりミルクアレルギーを疑った。血清総IgE<5.0、牛乳・カゼイン特異的IgE陰性であったが、好酸球実数660/μlと高値、直腸粘膜生検にて間質に多数の好酸球浸潤を認めた。また、ALSTでウシκカゼインとウシラクトフェリンで陽性を示した。栄養をカゼイン加水分解乳へ変更したが血便改善せずソルデム3Aによる経口補液を行ったところ血便は消失。その後、母の乳製品除去による母乳栄養へ移行した。

【まとめ】当院で経験した2症例はいずれも症状は血便のみで発症し全身状態は比較的良好と考えられ、Food-protein induced proctocolitisに分類されると思われる。臨床経過・各種検査結果を比較し文献的考察を加え報告する。

#### 6. ASK1は接触過敏における惹起相でのIL-17産生に重要である。

(皮膚科) 水上 潤哉、武田 弘資、坪井 良治  
(東大・院薬・細胞情報)

水上 潤哉、一條 秀憲

接触皮膚炎は、頻度の高い炎症性皮膚疾患の一つであり、金属物質、防腐剤、毛染剤や多種の化学物質などのアレルゲンが原因となる。これらアレルゲンが外界に対するバリア構造である皮膚への外的刺激となり、過剰なストレス応答を引き起こしていると考えられる。ヒトアレルギー性接触皮膚炎のマウスモデルである接触過敏反応（CHS）は、これまで感作期に関わる分子は比較的多く報告されている。臨床的には、外来抗原の曝露を予防するのは困難であり、惹起相での炎症反応に関わる機構が明らかになれば、疾患の発症を制御することができるがこれまであまり報告されていない。

我々はDNFBを抗原として用いたCHSの解析で、ASK1KOマウスでは炎症反応が低下することを見いだした。また、DNFB感作後のリンパ節細胞の解析から抗原特異的なIL-17産生にASK1が重要な役割を担うことが示唆された。

さらに我々はChemical genetic approach（Analog sensitive kinase allele: ASKA）を用いて、ASK1のキナーゼドメインに変異をいれたノックインマウス（ASK1<sup>ASKA</sup>）を作製した。このマウスはキナーゼに拡大したATPポケットをもち、一般的なキナーゼ阻害剤PP1の誘導体である1NA-PP1の投与により、薬理的にATPの結合と競合することでASK1のキナーゼ活性を阻害することができる。この手法を用いたDNFB感作後ASK1<sup>ASKA</sup>マウス由来のリンパ節細胞の解析から、惹起相でのASK1の活性化が抗原特異的なIL-17産生に重要であることが明らかとなった。

これらの結果は、ASK1が惹起相でのIL-17産生に重要な役割を担うことを示唆し、CHSだけでなく獲得免疫機構を介したIL-17関連性炎症性疾患の治療ターゲットとなることが期待される。

#### 7. 眼窩のリンパ増殖性疾患における表面抗原の解析による鑑別

(眼科) 上田俊一郎、臼井 嘉彦、木村 圭介  
後藤 浩  
(人体病理) 永井 毅

【目的】IgG4関連疾患は全身の様々な臓器にIgG4陽性のリンパ形質細胞浸潤を伴う腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変がみられる病態で、眼窩に発生した場合には他のリンパ増殖性疾患、すなわち低悪性度リンパ腫や反応性リンパ組織過形成と病理組織学的に鑑別が困難なことがある。今回我々は眼窩にみられるリンパ増殖性疾患の免疫学的表現型の発