神 経 と 免 疫

井 形 昭 弘

Jpn. J. Clin. Immun., 11(3) : 203~208, 1988.

Nervous- and immune systems

Akihiro Igata

Kagoshima University

I. はじめに

神経系は生体の中でも特殊な働きをしており、知能や情感という人間固有の特性を司っていると共に、自律神経を介して全身を支配し、外からの障害因子に適応した反応をとり、また生体のリズムを支配して全体的な統御機能を果している。神経系は他の臓器に比し、解剖的にも生理的にもまた生化学的にも際だった特殊性を有し、その詳細はかなりの点まで明らかにされている。

一方、免疫系も解明は最初感染免疫から出発したが、やがて自己免疫疾患が解明され、また免疫機構の詳細が判明するにつれて、感染免疫は免疫系のごく一部に過ぎず、神経系と同様の、生体統御の重要なシステムであることが明らかにされてきた。そして、この2つの生体統御機構は、種々の点で共通性を持ち、相互に関連しあって大きな働きを果している実態が判明してきた。

この両システムの共通性は、種々の疾患の病態の解明にも大きな威力を発揮し、いわゆる神経免疫学が進歩し、免疫性疾患の神経障害の病態解明、神経疾患の免疫的側面の解明が進んだ。免疫学は各疾患究明の有力な方法として成果をあげ、今や神経と免疫の密接な関与は時代のトピックスの1つとなってきている。

II. 免疫性神経疾患研究の進歩

1. 多発性硬化症

わが国では比較的頻度が低く、欧米の人口10万当り

50ないし時に100を越すのに対し4ないし6とされ、何故その頻度が低いのかの疑問から本症の成因のヒントを掴もうとの努力が続けられている。欧米ではHLAタイプリングに特徴があるとされているが、わが国での全国的な研究では、一定の傾向が確認できず、少なくとも単純なHLAタイプリングのみがその発症を規定するとはいえない。実験的アレルギー脳炎(experimentall allergic encephalitis; EAE)が本症の実験モデルとされ、脳内の抗原物質が引金となり、アレルギー性変化が脱髄を起こすとされ、その抗原物質が次々に明らかにされ、またその抗原によって感作されたリンパ球は受身に移入されて脱髄を起こし得ることが明らかにされた。抗原には塩基性蛋白のみならず、ミエリン関連グリコプロテインその他多くの物質があげられ、最近ではmyelin associated glycoprotein (MAG)の機能が注目されている。これらの免疫異常の解明からそれを基礎とした種々の治療法が開発され、副腎皮膚ホルモンの適応が明確となり、すでに開発されたサイクロスポリンなど免疫抑制剤の他スパーガリンなどが開発途上で大きな夢を与えるものである。また、脳抗原である塩基性蛋白の脳炎惹起作用を取り去った合成蛋白が、脱感作を目的に試みられている。胸腺因子やプロテアーゼインヒビターなども対症的な治療法として期待が集まっている。

本症の真のトリIGGERについても検討が進められている。これらの脳炎惹起物質の研究からは脱髄のメカニズムが明らかにされ、正にそのメカニズムは明確になったのに、その引金となる因子が不明という状態であった。

従来、おそらく何らかのウイルスの感染が引金となり、脳の抗原化を起こし、アレルギー性病変を起こすとされ、麻疹、風疹、パラインフルエンザあるいはコロナウイルス、ヒスナウイルスなどの名があげられていたが確定したものはなかった。最近になって HIV(human immunodeficiency virus)、つまりエイズウイルスがリンパ球のみならず脳をも直接に侵すことが明らかになり、神経系と免疫系とを同一のウイルスが侵し、免疫異常と脱髄が同時に惹起するとの可能性が指摘されるに至った。その1つの仮説として、Koprowskiらは多発性硬化症が HTLV-I と HTLV-III (HIV-AIDS virus) と共通抗原を有する新しいレトロウイルスによって起こるとの説を発表し、この説をめぐっていま世界中で論議が行われている。この説は従来の説に比し極めて魅力的な説であり、追試は必ずしも成功していないが、その可能性が高い。この説と符合し得るのが我々の指摘した HTLV-I associated myelopathy (HAM) である。

2. HAM

16年前、私が東京から鹿児島に赴任した時、当地に非遺伝性で成人発症の特異な痙性脊髄麻痺の一群が存在することに気が付き、この疾患は約50名を越していたが、運動ニューロン疾患に属する特異な変性疾患と考えていた。

最近になって、これらの症例で血中の抗 HTLV-I (成人T細胞白血病ウイルス) 抗体が高値を示すことが判明、更に調査すると脊髄液中でも抗体が証明され、また少数ながら成人T細胞白血病様の異常リンパ球が血中、髄液中共に証明されることが明らかになった。ただ、このような所見があっても、悪性腫瘍としての白血病そのものでなく、また脊髄液中に抗体、異常リンパ球が証明される点でいわゆるキャリアとも異なる。臨床的には通常の痙性脊髄麻痺と類似するが、軽度ながらレベルを有する下半身の知覚障害があり、また膀胱障害を伴う。多くの例では、下顎反射は遺伝性痙性脊髄麻痺と異なり亢進していない。検査所見では上記の抗体価、異常リンパ球の存在以外はほとんど異常なく、髄液でも圧正常、蛋白も正常ないし軽度増加、ガンマグロブリンも多少増加し、オリゴクロナルバンドがみられることもあるが必発でない。細胞数もほぼ正常、時に50程度に増加をみることもある。その増加した細胞の多くは異常リンパ球であるが、正常のリンパ球のこともある。抗体価はPA法、ELISA法、western blot法の全てで高値を示すが、P24、P32に対するバンドが特徴的である。

以上、特異な経過、臨床症状の特徴、臨床検査所見な

どからこれが新しい疾患であることを指摘、HAMと命名し、現在では世界でこの名称として通用し、かつ神経学の世界的トピックスとして議論が続けられている。

この剖検例は現在までに数例しか報告されていないが、第1例での所見は頸髄に主座を持つ対称性炎症で、これからみる限りウイルスによる限局性炎症で、頸髄以下では2次性の錐体路変性がみられ、この所見は遺伝性の痙性脊髄麻痺に一致する。その他、大脳を含め白質に血管周囲のリンパ球浸潤が散在性にみられ、アレルギーの関与が推定される(この浸潤リンパ球は腫瘍性のものでない)。

これらの所見から、過何故腫瘍を惹起するウイルスが、経過も部位も全く異なる疾患を起こすかの疑問がわくが、吉田らとの共同研究によれば、種々の検討でウイルスそのものの性状は成人T細胞白血病ウイルスと差が発見できず、同一のものと考えられる。そうすれば、同じウイルスが生体内に侵入し、ほとんどはキャリアで留まり、ごく一部が白血病に発展し、別の更に少数の一群がHAMに発展することの説明は生体側の条件によって可能となるはずであろう。その点、鹿児島大学の園田らとの共同研究では、成人T細胞白血病患者とHAM患者とで、HLAハプロタイプがかなり異なり、HAMでみられるハプロタイプはウイルス成分に対し反応が強く、成人T細胞白血病では反応が弱いハプロタイプであった。このような成績から、この両疾患は同一のウイルスによって起こるが、生体側の条件で経過、障害部位の全く異なる疾患に発展することが推定されるに至った。また、このHAMで注目を浴びたのは輸血との関連である。鹿児島大学内科の納らは、HAMで輸血歴のあるものが20%以上存在することに注目、本症の発症が輸血と密接に関連していることを推定した。輸血から発症までの期間は平均2.7年で、この輸血群は進行が早い。また一方、小児に発症する一群があることを発見、これらの母親の抗体価の高いことから、いわゆる垂直感染によるものと推定された。これが胎内感染か母乳感染か判然としないが、この群は数歳で発症し、経過が極めて徐々で、全例が女性であった。輸血群、小児発症群以外は、おそらく水平感染つまり性交によるものと推定される。このウイルスは細胞中にしか存在しないので、男性から女性にうつることが多いためかHAMの男女比は鹿児島地方の約90例においても、全国アンケート調査での集計でも1対2であった。このHAMは今や世界の大問題となり、多発性硬化症の専門家からも熱い眼差しがおくられていることは上記のごとくである。また、変性疾患の一角が崩れた意義も大きく、神経学者の志気を大いに

高めることとなり、一方癌専門家の注目もあつめた。同一のウイルスが免疫学的条件で異なる症状を呈することが、この分野で大きな注目を集めたのである。

3. 重症筋無力症

本症にしばしば胸腺腫ないし胸腺異常を伴うことは以前から判明しており、胸腺の免疫学的意義が明確になり、自己免疫疾患としての特徴が明らかにされた。たまたま、台湾の天竺蛇の蛇毒が神経筋接合部の刺激伝導をブロックすることから、これがアセチルコリンの受容体と結合し刺激をブロックすることが判明、これを用いて受容体蛋白を取り出し、これをアジュバントと共に動物に注射すると、本症と同一の病像が作成され、ここに従来シナプス前の障害と考えられていた本症が、神経筋接合部のシナプス後に存在するアセチルコリン受容体蛋白の自己免疫性障害によって起こされたものであることが明らかにされた。受容体蛋白にはサブユニットなどの点で種々のものがあり、全て均一の疾患とはいえないが、その本態はかなりの点まで明らかにされた。胸腺との関連は、胸腺内に筋様細胞（ミオイド細胞）があり、これが受容体蛋白を有しており、おそらくそれが抗原刺激となって、抗アセチルコリン受容体蛋白抗体を産生するものと推定される。さて、遺伝性のないこの疾患で最初のトリガーは何かとの疑問が残るが、これについても、胸腺内にある種のレトロウイルスが発見されたとの指摘が注目され、これを巡ってなお議論が続けられている。治療に関しても、この自己免疫説に立脚した新しい方法が開発されてきている。胸腺腫ないし異常胸腺の摘除は広く行われ、長期の成績は極めてよく、本症ではまず胸腺の異常を検査し、原則としてその摘除を行う。緩解率は1年で40%、5年で80%に達する。副腎皮質ホルモンも経口的に投与され効果がある。投与方法は種々で40~80 mg 毎日ないし隔日漸減し維持量にいたるのが一般的であるが、この他パルス療法、微量長期投与などが報告されている。この際、副作用に十分注意する必要がある。定期的なチェックが必要であることは言うまでもない。血中の抗体も発症の上で意義を有し、血漿交換ないし抗体吸着法が広く行われている。以上、本症はいわゆる神経難病の中でその原因の究明が最も進んだ疾患といつてよい。

4. Eaton-Lambert 症候群

悪性腫瘍に伴う筋無力症候群は、悪性腫瘍摘除で症状が消失することから、悪性腫瘍の中の何らかの因子が重要な役割を果していると推定されてきたが、最近にな

って、これが freeze fracture の技術によって、神経筋接合部のシナプス前の vesicle releasing particle、機能的には active zone が本症患者で減少しており、患者の血漿を動物に注射すると同一の病態が作成され得ることが福永らによって明らかにされた。つまり、本症はシナプス前のアセチルコリン放出に関する蛋白の自己免疫性障害であることが明らかにされたものである。この他、悪性腫瘍に伴う晩発性小脳皮質変性症などでも悪性腫瘍が小脳との共通抗原を有し、それがトリガーとなることを推定する実験的成果が報告されている。同様なメカニズムは、悪性腫瘍に合併する多発性筋炎でも存在している。

5. グラン-バレー症候群

本症もまた、自己免疫の機序を介して起こる疾患である。末梢神経のホノジェネートないし P2, P0 蛋白をアジュバントと共に動物に感作すると、実験的アレルギー性神経炎が惹起され、ヒトの本症の実験モデルとされている。この実験モデルから、その発症病理の詳細が明らかにされたが、感作リンパ球の移入でも同一の病変を起こし得る。ただ、最初の引金は何らかのウイルス感染とされる。副腎皮質ホルモンが効果があるとされているが、血漿交換も効果があり、末梢血中の抗体も発症に関与していると推定される。ただ、本症は多発性硬化症と異なり、一旦発症しても一過性で完全治癒が起こる。この点は自己免疫性疾患が一旦かかると慢性に経過し、完全治癒でその疾患から解放されないのと大きな相違点とされる。後述するごとく、もし慢性疾患が疾患として記憶を失えば、癌が癌の特質を消失し、遺伝性疾患で遺伝的特質を失うことはその疾患から解放されることを意味し、自己免疫性疾患でも、免疫の記憶が難病解決の重要なヒントを握っているそのメカニズムの検討こそ、これから疾患の根本的解決に直接結び付いているというべきであろう。

III. 免疫学的パラメータと神経症状

T細胞B細胞補体などのパラメータは、それぞれ神経症状と関連がある。B細胞異常を伴う Crow-Fukase 症候群は、かつて我々が pigmentation, edema and polyneuropathy syndrome (PEP Syndrome) と呼んでいた特異な末梢神経疾患であるが、いわゆる gammopathy ないし plasma cell dyscrasia を伴い増加するガンマグロブリンは IgG, Ig A でラムダ型であり、骨硬化巣を伴う点が多発性骨髄腫と異なる。末梢神経は、生検で uncompact lamella の所見がみられ、髄鞘が一様に解離し

ている。我々は、本症が全身疾患であるとの立場から、血圧とヘマトクリット値の発作性変動、血液凝固異常、骨格筋の変化血管壁の異常などの存在を指摘、ガンマグロブリンの異常に伴う発作性の systemic capillary leak syndrome と共通点の存在することを報告した。これらは、骨硬化巣を摘除すれば症状が軽快することから、一種の functioning tumor であろうと推定している。最近、macroglobulinemia に伴う末梢神経障害が、一部抗 myelin associated glycoprotein (MAG) 抗体によって起こることが指摘された。最近、Tリンパ球の膜抗原のいくつかは脳にも存在し、いわゆる共通抗原が種々の病像に関与しているとの説があり、神経合併症を呈する患者血中に抗アシアロ GM1 ガングリオシッド抗体が高いとの指摘がある。

このような説に立てば、もし脳に障害が起こり、脳抗原が働くと抗体が産生され、共通抗原を持つリンパ球に障害が起こり、逆にリンパ球に障害が起こると、膜抗原に対する抗体は神経系を障害するとのメカニズムがあり得る。HAM とは全く別に、成人T細胞白血病にも種々の神経系の合併症があり、その多くは腫瘍性リンパ球の浸潤やそれに伴う出血などによるが、それ以外に HAM とは異なる原因不明の神経症状が少なくなく、これらに共通抗原が関与している可能性は高い。

AIDS は現在世界中の関心を集めているが、この感染症で神経症状はかなり大きな比重を占め、免疫不全に対する日和見感染としてのカリニ肺炎、クリプトコッカス髄膜炎などがみられる。一方、Tリンパ球の膜に存在する T4 リセプターは脳にも存在することが判明し、ウイルスが脳とリンパ球を同時に侵す説明が可能となっている。また、脳炎ないし髄膜炎で NK 細胞活性が証明され、Leu 7 をマーカーとする NK 細胞の数の低下がみられ、これも脳とリンパ球における共通抗原で説明できる。T細胞の異常と神経症状とは、上述したごとく共通抗原で説明できることが多いが、感染免疫でも各種の免疫パラメータに対応して起こり易い疾患が推定できる。例えば、T細胞にはクリプトコッカスを細胞周辺に集める作用があり、その意味ではT細胞異常でクリプトコッカスの感染を起こし易い事実をよく説明し得る。T細胞には種々の機能があり、それぞれの機能障害に応じて感染症も異なることは日常の診療上で重要であり、B細胞機能低下に伴い易い感染症も知られている。補体も免疫反応で重要な役割を果たしており、その異常と合併する神経症状とは密接な関連が存在する。補体欠損症ではナイセリア髄膜炎の合併が多いことが知られており、ナイセリアの膜の形態と補体の構造とに類似点がありその関係

からよく説明されている。鹿児島大学内科の佐野は、髄液中の補体成分を one point 法で測定できることを報告、ギラン・バレー症候群や多発性硬化症で C3/C4 の比が上昇し、診断的価値があることを指摘した。

免疫複合体もまた、種々の神経症状と関連がある。多発性硬化症では、血中、髄液中に免疫複合体が証明されたとする報告があり、特に脈絡膜に複合体の沈着がよくみられる。最近、抗原が神経系由来でない例えば血管内被細胞などの感作で脱髓が起こるとの指摘があり、その際は免疫複合体が主役を演ずるという。

IV. 神経系と免疫系

当初に述べたごとく、免疫と神経の支配は車の両輪のごとく相互に相関し補完しあって生体の統御に当たっている。神経系の中樞は脳であり、そこから主として自律神経を介し全身を支配し、一方免疫系は胸腺を中樞としてリンパ球その他の血中の細胞成分や、抗体、補体などの体液成分を介し全身を支配し、局所的な侵襲に対しそれぞれ成分が強調し合い、相互に対応し生体調節を司っている様子は正に神経系と類同といってよい。その中でも、免疫担当細胞と神経系との間に共通抗原がある事実は重要な意味を持っている。一部についてはすでに上述したが、例えば脳内に存在している Thy-1 抗原はマウスのアロ抗原としてマウスT細胞分化の全過程に多少の差はあれ発現されており、またヒト胸腺の中にも存在している。アシアロ GM1 ガングリオシッドは脳中に存在する糖脂質であるが、これに対する抗体はマウスの NK 活性を阻害しており、またヒトサップレサートTを認識する抗体である OKT 8 はある種の動物のオリゴデンドログリアと反応するし、さらにヘルパーTのマーカーである T4 が脳の中に存在していることは、AIDS での共通標的として脳が傷害される根拠にされている。中枢神経にはこの他にも多くの特異な抗原が存在し、脳のホモジネートをアジュバントと共に感作すると動物に実験的アレルギー性脳炎を惹起でき、また各抗原がそれぞれ脳炎惹起作用を持っている。ヒトにおいても、多発性硬化症と病理学的に類似点を持つ狂犬病ワクチン接種後、脳炎がワクチンの中に含まれた脳物質の感作によって起こったものであるとの発見は、はしなくもこの脳炎が動物の実験的脳炎と符合するものであるとの論議を呼んだ。この流れにそって脳抗原の詳細な検討が積み重ねられたが、この脳抗原は他の臓器と比べ種類も多く、比較的臓器特異性を持ち、この点多くの臓器と免疫学的性質が異なっている。一方、主抗原とされる塩基性蛋白を標的として、類似構造で脳炎惹起作用を取り去った製剤をつく

り、これによるいわゆる脱感作療法が試みられている。神経と免疫とを論じるに当たって、脳抗原の存在を常に念頭におく必要があろう。何故、神経系が一瞬した刺激で生体を倒し得る脳炎を起こし得る抗原を内臓しているかは、不思議という他はない。

また、脳物質は血流とは正常の状態で隔絶されており、その意味では1つの隔絶抗原であり、何らかの変化が起こり抗原化しても、それが神経系他の免疫系組織に接触しその情報を伝達しない限り自己免疫機序は作動しないはずである。

神経系の免疫学的特性には、更にいくつかの特徴がある。中枢神経は主として脂質からなっており、これがアジュバントの働きをなすものと推定され、最近になって脳のセレブロシッド、ガングリオシッド、サルファタイドなどが種々の形で脳抗原を修飾していることが判明しつつある。ちなみに、この脂質は免疫担当細胞のマーカーないし膜抗原と共通する部分が多く、インターフェロン、あるいはウイルスに対してのレセプターの働きをしており、また HLA タイピングを支えている。リンパ球がウイルスの侵襲を受け、また腫瘍化した時の脂質の変化は免疫能の変化をもきたし、それが疾患の病像にも影響を及ぼすという複雑な様相も判明しつつある。

脳には、外からの noxe を防御する血液脳関門が存在し、その特殊性を支えているが、免疫作用に関しても同様な関門が存在している。抗体や感作リンパ球が産生されても、これが神経系に免疫反応を起こし、組織障害を起こすにはこの関門を通過せねばならない。つまり、脳内の免疫反応には、リンパ球や抗体がこの immunological

barrier を通過することが不可欠である。したがって、脳の病変に際しては、この関門の機能の異常や、もし神経系ないし髄腔内の抗体が血液由体でないならば、神経系内の免疫グロブリン産生能などが大きな問題となる。また、免疫複合体は血管壁や脈絡膜の傷害を起こすが、これも immunological barrier の障害に関与している。

脳の特徴で最近注目されているのがウイルスとの親和性である。ニューギネヤのクルー病で、初めて slow virus infection の概念が樹立され、その後 SSPE, PML その他多くの神経疾患でこのメカニズムの存在が明らかにされた。この事実もまた、脳が他の臓器の際だった特徴を有している条件といてよく、神経と免疫の重要な接点となっている。脳のウイルスに対する親和性は脳の感受性ないし受容性を想定せねばならず、もしリンパ球膜にも共通性が存在するならば、同一のウイルスがリンパ球をも侵し易い訳で、HAM その他最近話題になっている一連のレトロウイルスがその条件を満たしているといえる。

V. ま と め

以上、神経と免疫との相関について種々の面から論じてきた。両者の共通性や相互性をみると神の絶妙な生体統御の仕組みのプランを垣間見る思いである。今後、免疫学がどのように発展していくか予測を許さないが、今後の知見によって驚くべき進歩が予想され、難病に悩む多くの患者に大きな福音が与えられるであろうことを期待したい。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班(班長 井形昭弘) 研究報告書, 昭和 57~62 年。
- 2) Behan, P., Curie, S.: Clinical immunology Vol. 8 in the series. Major problems in neurology, 1978.
Weiner, H.L.: Neuroimmunology Ann. Neurolo., 11: 437, 1982.
- 3) 松原博史・井形昭弘: 特集 神経と免疫. Medical Immunology, 11: 297, 1986.
中枢神経疾患とリンパ球の異常. 脳と神経, 35, 423, 1983.
- 4) Koprowski, H. et al.: Multiple sclerosis and human T lymphotropic retroviruses. Nature, 318: 158, 1985.
- 5) Osame, M. et al.: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-I and adult T cell leukemia like cells. Ann. Neurolo., 21: 117, 1987.
- 6) Akizuki, S. et al.: Necropsy findings in HAM. Lancet, 1: 156, 1987.
- 7) Osame, M. et al.: Blood transfusion and HTLV-1 associated myelopathy. Lancet, 11: 1031, 1987.
- 8) Yoshida, M. et al.: Viruses detected in HAM and adult T cell leukemia are identical on DNA blotting. Lancet, 1: 1086, 1987.
- 9) 園田俊郎・他: HAM における HLA タイプの検索. 診断と治療, 41: 1557, 1987.

- 10) 福迫久美・他：抗 MAG 抗体の存在が証明された polyneuropathy. 神経内科, 24 : 66, 1986.
 - 11) 丸山征郎・井形昭弘：AIDS と痴呆. デメンシア, 1 : 23, 1987.
 - 12) Igata, A. : Induction of experimental allergic myasthenia gravis using Erbutoxin. Myasthenia gravis, edited by Satoyoshi, E., Japan medical fondation, Univeristy of Tokyo press, 1981. pp. 71
 - 13) 井形昭弘・他：新生児一過性ミヤスデニーの一例. 臨床神経学, 11 : 277, 1971.
 - 14) 西谷 裕：重症筋無力症. 神経研究の進歩, 28 : 968, 1984.
 - 15) 西谷 裕・他：Dペニシラミンによる筋無力症の疫学. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班昭和 58 年度研究報告書, 1983, pp. 73
 - 16) Fukunaga H. et al. : Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the synaptic endplate membrane acitive zone. Proc. Natl. Acad. Sci., 80 : 7636, 1983.
-