

群馬県立病院総合研究

ウエスト症候群における免疫学的 機序に関する研究：第一報

椎原 隆、 渡辺美緒
群馬県立小児医療センター
神経内科



GUNMA CHILDREN'S MEDICAL CENTER

群馬県立小児医療センター

仮説

- ACTHや副腎皮質ホルモンが有効
- 突発性発疹などのウイルス感染症に伴って発作消失



- 通常のでんかんとは異なり、ウエスト症候群には何らかの**免疫学的機序が関与**



対照・方法

- ウエスト症候群(ACTH前)の患児および対照群で血清サイトカイン、リンパ球サブセットの比較
- ウエスト症候群の患児、血清サイトカイン、リンパ球サブセットをACTH前後で比較 (今回は省略)
- 統計解析には統計解析用ソフト”R“使用

Development Core Team (2007). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.



リンパ球サブセット測定

■ 測定するリンパ球サブセット:

T細胞・B細胞の一般的マーカーであるCD4/8、
CD3/19

T細胞の活性化マーカーであるCD25/69

B細胞活性化マーカーであるCD23/40

T細胞およびB細胞においてapoptosisを誘導
するFas受容体(CD95) CD3/95, CD19/95

– ベックマンコールター社EPICS XL-MCLにて測定



サイトカイン測定

Bio-Plex サスペンションアレイシステムを用いて
測定 (群馬県衛生環境研究所)

測定するサイトカイン27種類 IL-1 β , IL-1ra,
IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10,
IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin,
FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10,
MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-
BB, RANTES, TNF- α , VEGF



途中経過

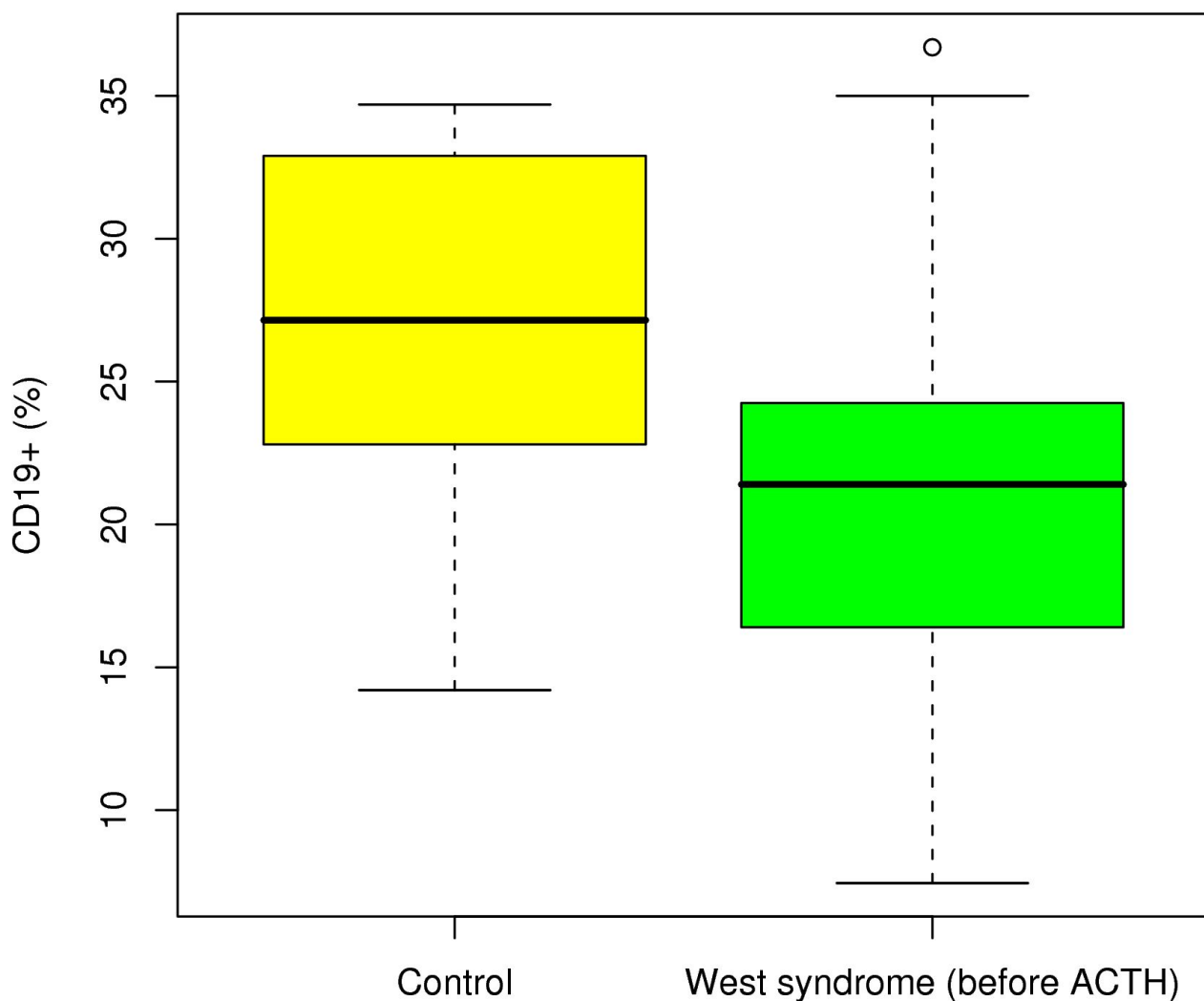
2006年11月～2008年3月

- West症候群 46 例
 - 潜因性 15 例
 - 症候性 31 例
- 対照 18 例



リンパ球サブセット測定結果 West症候群 (ACTH前) 24検体 VS 対照18例

CD19+(%)

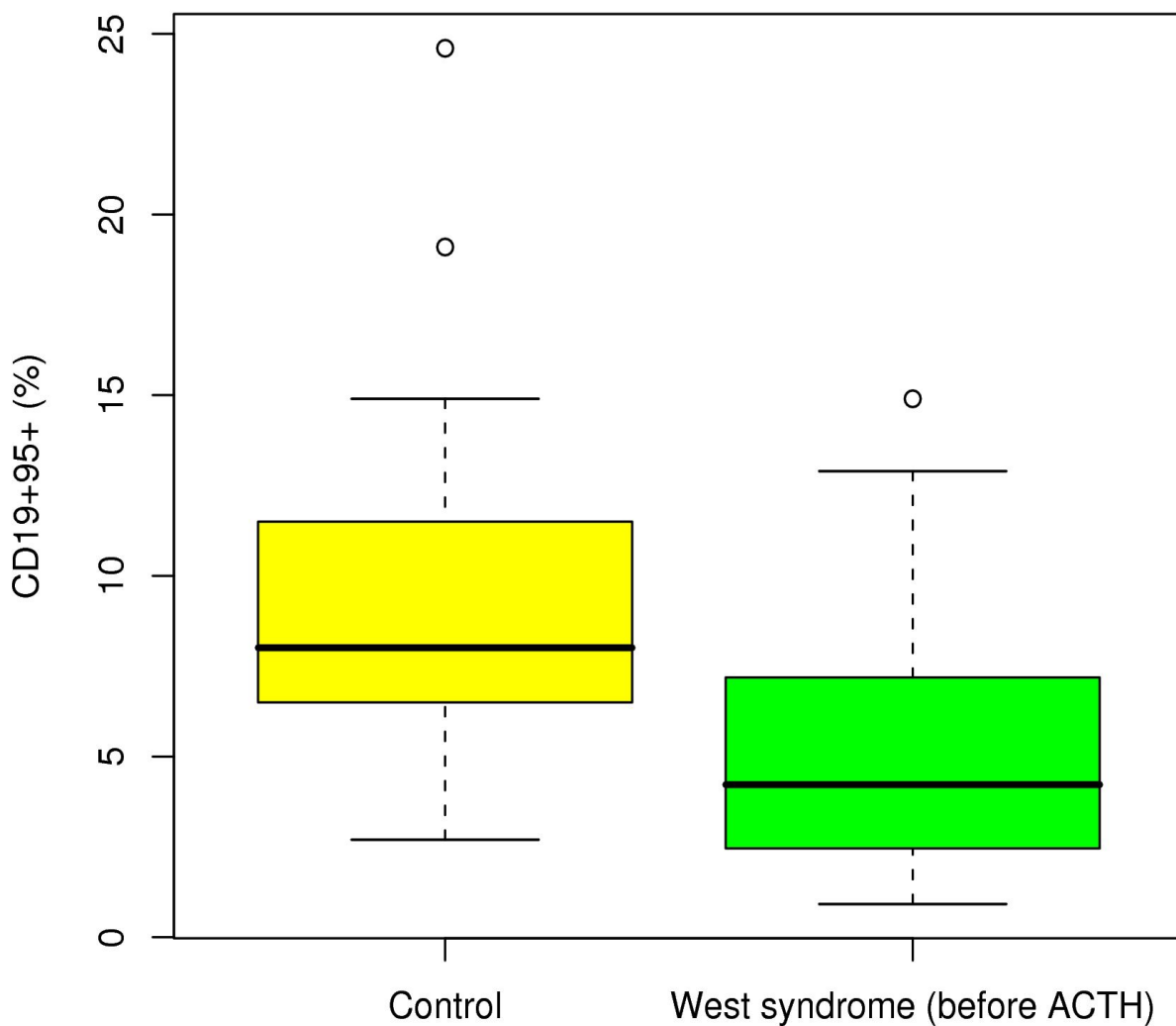


CD 19+ (Bリンパ球)
Control > West (ACTH前)
Wilcoxon rank sum test
P = 0.02446



リンパ球サブセット測定結果 West症候群 (ACTH前) 24検体 VS 対照18例

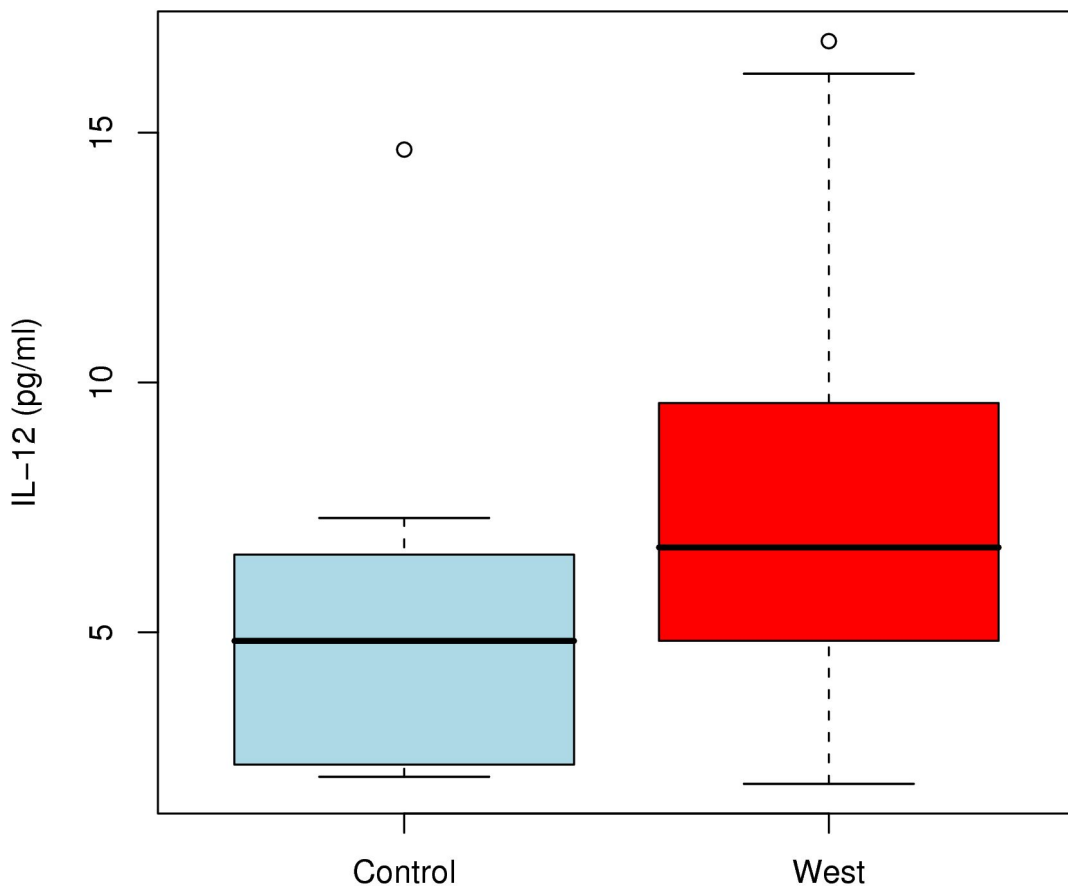
CD19+95+(%)



CD 19+95+
(Bリンパ球+Fas受容体)
Control > West (ACTH前)
Wilcoxon rank sum test
 $p=0.002101$



サイトカイン測定結果 West症候群 (ACTH前) 15検体 VS 対照10例



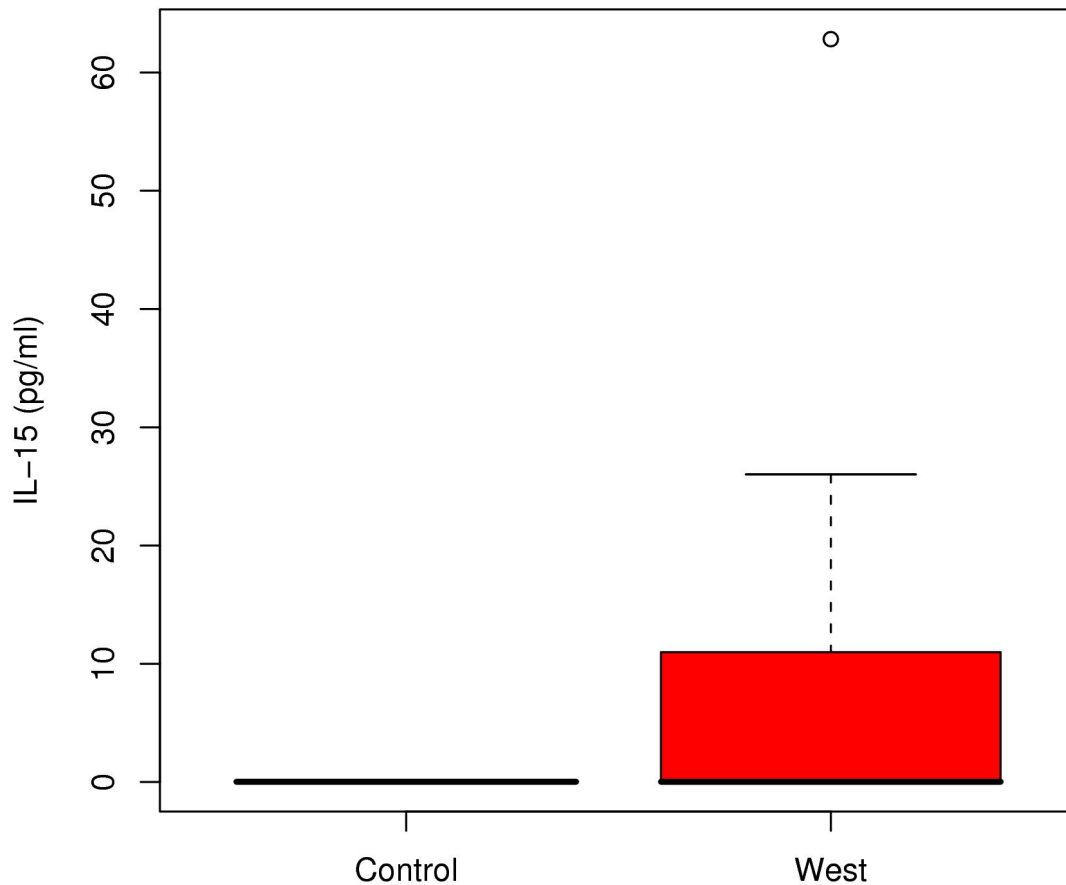
IL-12

対照 < West症候群
(ACTH前)の傾向

P=0.06

Wilcoxon rank sum test

サイトカイン測定結果 West症候群 (ACTH前) 15検体 VS 対照10例



IL-15

対照 < West症候群
(ACTH前)

P=0.01

Wilcoxon rank sum test

考察

ウエスト症候群（ACTH前）と対照群との比較

■ CD19+95+

ウエスト症候群 ACTH前 < 対照 P=0.007

Apoptosisを誘導するFas受容体（CD95）を持つB細胞がW群で有意に低下

■ IL-12 W > C 傾向 P=0.06

■ IL-15 W > C P=0.01

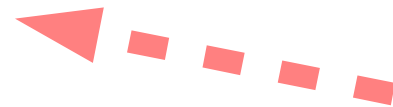
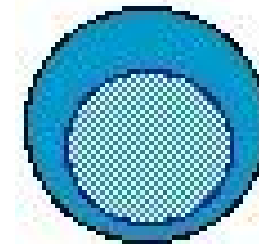
WでIL-15が有意に上昇、IL-12が高値の傾向



ウエスト症候群ACTH前 サイトカインとリンパ球サブセットの関係

- 臍帯血でIL-12 and/or 15投与するとapoptosis増加するという報告
- WではB細胞のアポトーシスが低下しているためpositive feedbackとしてサイトカインの上昇が見られている可能性

IL-12↑
IL-15↑



B細胞アポトーシス ↓

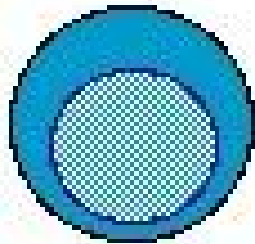
positive feedback?



生理的状态におけるB細胞の役割

■ B細胞アポトーシス

生理的状态では、autoreactiveなB cell cloneにapoptosisがおこり、免疫学的寛容を担っている



autoreactive B cell clone



apoptosisにより減少

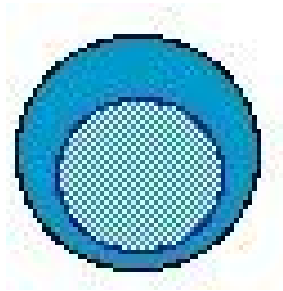


免疫学的寛容



自己免疫疾患におけるB細胞の役割

- Experimental Autoimmune Encephalitis や多発性硬化症で回復期にB細胞アポトーシス↑



apoptosis↑



autoreactive B cell clone↓



脳炎改善

- 今回ウエスト症候群 (ACTH前) で Apoptosisを誘導するFas受容体 (CD95) を持つB細胞が有意に低下していた事はウエスト症候群でも autoreactive B cellが何らかの役割を担っている事を示唆



要約

- ウエスト症候群（ACTH前）ではB細胞のアポトーシスが低下
- Autoreactive B cell が中枢神経系に作用しウエスト症候群を引き起こしている可能性
- 特異的にAutoreactive B cell を抑制することができれば、少ない副作用でWest症候群をcontrolできるかもしれない？



本研究にご協力いただいた多くの方々に感謝 (本年夏まで研究継続予定)

検体提供施設

岐阜県総合医療センター小児科
亀田メディカルセンター
熊本大学発達小児科
群馬大学医学部小児科
慶應義塾大学小児科
香川大学医学部小児科
高知医療センター小児科
埼玉県川口市立医療センター小児科
山口大学医学部小児科
滋賀県立小児保健医療センター小児科
聖隷三方原病院小児科
青森県立中央病院小児科
太田西ノ内病院小児科
筑波大学 臨床医学系 小児科
東北大学医学部小児科
独立行政法人熊本再春荘病院小児科
独立行政法人国立病院機構新潟病院 小児科
独立行政法人国立病院機構長野病院小児科
平塚共済病院小児科
神戸市立中央市民病院小児科
都立八王子小児病院 小児内科

医師名(敬称略)

折居恒治
高梨潤一
小篠史郎
澤浦法子
下郷幸子
岩城拓磨
佐々木剛
金子節子
市山高志
熊田知浩
木部哲也
高山留美子
佐藤敦志
田中竜太
萩野谷和裕
島津智之
木下悟
西村貴文
尾崎裕彦
辻雅弘
久保田雅也

JPMLC

(Japan Pediatric Mailing List
Conferences)

<https://jpmlc.org/>

蔵王セミナーML

<http://square.umin.ac.jp/shiihara/>



乾 健彦

小林朋子 福與なおみ

