

## 実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE)

— 特に慢性再発型 EAE の経時的病理学的観察と  
末梢血 T リンパ球の変動について —

川崎医科大学 人体病理学教室  
(指導: 中川定明教授, 調 輝男助教授)

那 須 義 功

(昭和57年8月26日受付)

## Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE)

— With Special Reference to Chronologic  
Neuropathological Findings and  
Peripheral T Cell Population of  
Chronic Relapsing EAE —

Yoshikatsu Nasu

Department of Human Pathology  
Kawasaki Medical School

(Accepted on August 26, 1982)

幼若 Hartley 系モルモットを使用し慢性再発型実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) を発生させ、経時的に病理像の変化と末梢血 T リンパ球の変動を観察した。

症候学的に慢性再発型 EAE の発生が 60% に認められた。病理学的には主に脊髄に多くの脱髄巣が認められた。特に慢性再発型 EAE では新旧の脱髄巣が認められた。しかしながら 1 年以上の長期生存した慢性再発型 EAE では新しい病巣は認められなかった。

新旧の脱髄巣の多くは軟膜に接する白質に認められ、脱髄巣形成には軟膜からの直接的な単球性細胞浸潤が関与している可能性も考えられた。

電顕的には脱髄巣内に髄鞘の中樞神経性ならびに末梢神経性の再生像が認められた。

末梢血 T リンパ球は EAE の症状出現とともに減少が認められた。しかし長期生存したものについての変動は明らかでなかった。

Neuropathological examinations and determination of T-cell population were performed chronologically in the juvenile Hartley guinea pigs with experimental allergic encephalomyelitis (EAE). Symptomatically, chronic relapsing EAE developed in 60% of the animals, and pathologically the demyelinating plaques were found mainly in the spinal cord. In the chronic relapsing EAE fresh and old lesions coexisted, while no fresh lesions were noted in the animals survived more than one year.

Because of subpial localization of the demyelinating plaques, they were supposed to be formed by the direct infiltration of mononuclear cells from the

meninges. Remyelination of the central and peripheral types were observed by electron microscopy.

Decrease in T-cell population was seen soon after the onset of the disease but not after long duration.

## はじめに

実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis, 以下 EAE と略す) は、神経組織の懸濁液またはその精製によって得られた myelin basic protein で動物を感作することによって、その中枢神経組織に脱髄を伴った炎症を惹起させる自己免疫疾患の一つとされている。<sup>1), 2)</sup>

1977年 Wisniewski ら<sup>3)</sup> の幼若モルモットを使用した慢性再発型 EAE モデルの作製により、ヒトの中枢神経系における炎症性脱髄疾患、特に時間的・空間的に病巣が多発し、緩解と増悪を繰り返す多発性硬化症の実験モデルとして注目されるようになった。

今回、幼若モルモットを使用し、Wisniewski ら<sup>3)</sup> の方法に準じて感作し、慢性再発型 EAE の作製を試み、これらの実験モデルを病理組織像を中心に長期間経時的に観察し、病巣の成り立ちと、その予後を観察することによって、ヒトの多発性硬化症の発生病理の理解の指標とすることにした。また同時に、その時々における末梢血液像、特に T リンパ球の変動を検索して、病理組織と対比し、その意義を検討することにした。

## 材料と方法

### 1. 実験動物

実験動物には生後2～3週齢、体重170～300gの雄 Hartley 系モルモット110匹を使用した。

### 2. 抗原ならびに感作方法

抗原には成熟 Hartley 系モルモットの脊髄を用い、可能な限り軟膜および脊髄根を除去した後、生理的食塩水とともにホモジナイザーで均

質化し、最終濃度50%の懸濁液を作製した。これに DIFCO 社製 Mycobacterium tuberculosis H37Ra を10mg/ml含む Freund's complete adjuvant (以下 CFA と略す) を等量加え、十分混和したものを抗原液として、モルモットの項部内に0.1mlずつ4カ所、計0.4ml注射した。

### 3. 検索方法

感作実験群には100匹の動物を用い、対照群として CFA と生食、および生食のみのもの各々5匹の3群とし、経時的に症状、体重測定、末梢血リンパ球の変動について観察した。また神経組織については、電子顕微鏡の検索を含めて組織学的に以下のように検索した。

#### a) 症状の観察

症状の変化を把握するために諸家の報告<sup>4)~6)</sup>を参考にして次のような基準を作成した。症状は主として神経症状であるが、全身の反応の集約像としての体重の減少も重視し、次のように重症度を表わした。

- 0度：無症状
- 1度：興奮状態あるいは著明な体重減少
- 2度：軽い後足の片麻痺、不調歩行
- 3度：後足の対麻痺、尿失禁—短時間内では体を移動させ食物摂取可能
- 4度：尿失禁、便失禁に加えて高度の対麻痺—体動が著しく低下する
- 5度：頻死の状態—呼吸および心拍動を認める

#### b) 組織学的検索

4% glutaraldehyde を左心室に注入して灌流固定後、ただちに電顕標本を採取し、その後、光顕用として10%ホルマリンに固定した。光顕的観察には大脳前部、大脳中央部、大脳後部、中脳、小脳、橋、延髄、頸髄、胸髄、腰髄

および視交叉の各部位を切り出し、各切片には Hematoxylin & Eosin (HE), Klüver-Barrera (K-B) 髄鞘染色, K-B と Periodic Acid-Schiff 染色の重染色, Bodian 銀染色および Azan 染色を行った。組織所見としては、今までの報告<sup>7)~9)</sup>を参考に、脱髄巣およびその周辺、血管周囲の単核性細胞浸潤の程度、その細胞構成などを中心として検索した。

電頭標本には、大脳、頸髄、胸髄、腰髄の白質を採取し、2% glutaraldehyde, 1% 四酸化 osmium で二重固定後、ethyl alcohol および propylene oxide で脱水し、型の如く Epon 包埋後超薄切して観察した。

#### c) 末梢血からの細胞の分離

末梢血は ether 麻酔下において、heparin 0.1 ml を含む注射器で心臓から 2 ml 採血し、白血球数およびその細胞種類の判定に使用した。単核球の分離は細胞比重法<sup>10)</sup>を用いた。

#### d) 末梢血からの T リンパ球の検出

平山らの方法<sup>11)</sup>に準じて一部改変し、マイ

クロテストプレート法<sup>10)</sup>を用いて行った。今回の実験では、E ロゼットを形成する Early T cell (Active T cell, High affinity T cell) にだけ注目することにした。

## 実験結果

### 1. 症状について

大きく3つの型に分類することができた (Fig. 1)。

(1) 急性型 EAE: 感作後2~3週間で著明な体重減少が認められ、後足から始まる麻痺、尿失禁、便失禁を経て急速に重篤な状態に移行し、数日以内に死に至る型で、14%にみられた。

(2) 慢性進行型 EAE: 感作後2~3週間に体重減少の明らかなもの、あるいは症状が出現せず、ほぼ4週以後に発症し、進行性に増悪し、数週間以内で死に至る型で、12%にみられた。

(3) 慢性再発型 EAE: 感作後2~3週で

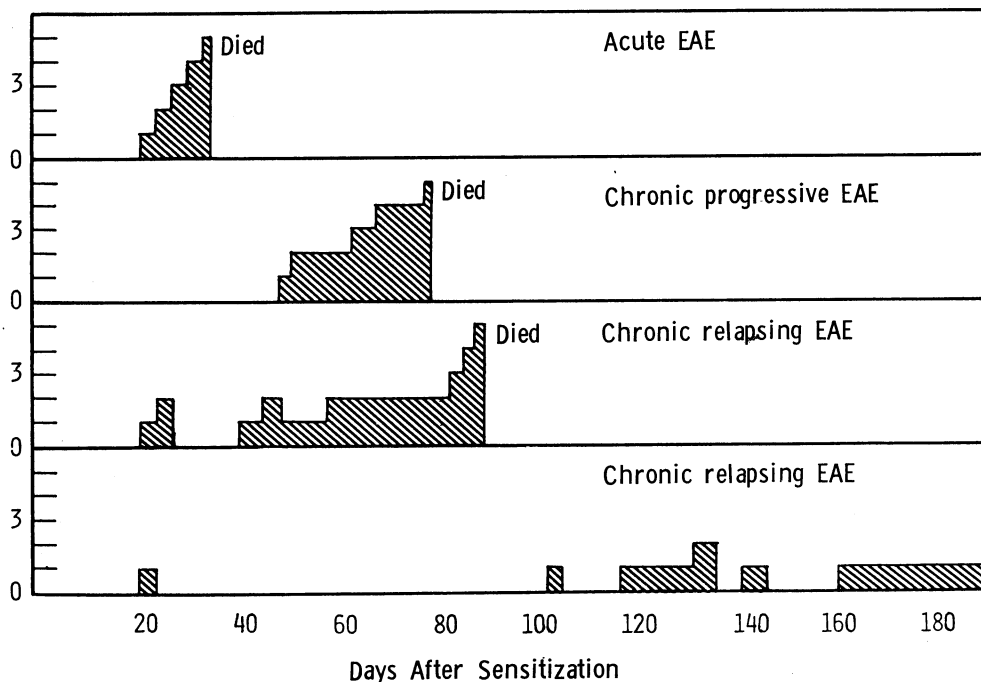
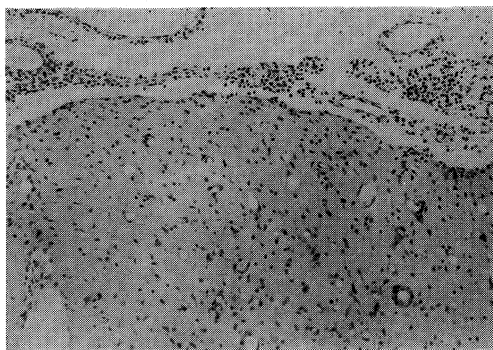


Fig. 1. Symptomatological course of 100 Hartley guinea pigs. Heights of shaded bars indicate severity of symptoms. Different symptomatic courses were shown. They were divided into three types.

症状1度～2度を呈した後、数日、数週、あるいは月単位で再発を繰り返し、少数の死亡例を除いて長期生存する型で、60%にみられた。この慢性再発型では、症状1度～2度の状態で再発するもの、1度～4度までの幅のある症状を呈して再発するもの、1度あるいは2度の状態で発症持続し、その後2度～3度までの症状が間欠的に加わるものなど、複雑な経過を示すものが認められた。特に遷延化して4～6カ月以上生存した例では、ほとんど3度までの症状を示した。また、ほぼ1年以上経過した長期生存例では、1度～2度までの症状を示した。なお、2～3週後に発症した後、いったん症状が回復し、その後再発した例があった。こういう例は1カ月以内に死亡した例でも慢性再発型EAEに分類した。各病型とも、3度～4度の症状を示した例の中には、その状態が1週間以上続くとして四肢、特に後足の損傷をきたすものが出現した。一部の例では治癒するものもあるが、多くは急速に全身状態の悪化をきたした。

## 2. 組織学的所見と病変の分布

(i) 急性型 EAE: HE染色で軟膜にリンパ球を主体とする単核性細胞浸潤が強く認められた (Fig. 2-A, 2-B)。浸潤の程度は部位的に一樣ではなく、大脳では脈絡叢、脳室周辺の血管周囲に目立ち、脊髄では軟膜に近い血管周囲に認められた。K-B染色, Bodian染色では、血



**Fig. 2-A.** Twenty-one days after sensitization. Transverse section of the medulla oblongata showing characteristic infiltration of mononuclear cells in the meninges. (H. E.,  $\times 43$ )



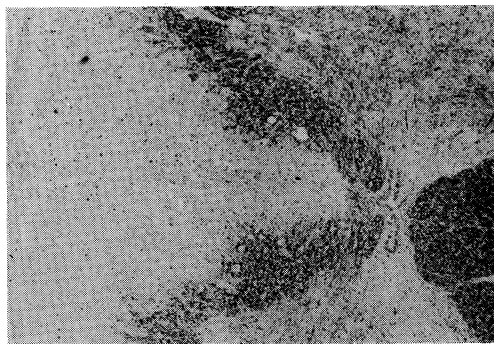
**Fig. 2-B.** Transverse section of the cerebrum showing moderate infiltration of mononuclear cells in the choroid plexus. (H. E.,  $\times 43$ )

管周囲の細胞浸潤巣に一致して脱髄が認められたがその範囲は小さく、軸索は一般的に良く保たれていた。

電顕像では、血管周囲の白質において、髄鞘の陥入像が散見され、髄鞘の変性を示唆する所見であった。

本病型での病巣分布は、軟膜および軟膜下の血管周囲に限局した細胞反応であり、大脳よりも脊髄優位にみられた。しかし脊髄深部白質、灰白質には明瞭な変化は、ほとんど認められなかった。

(ii) 慢性進行型 EAE: 発症後1カ月、接種後2カ月前後のものでは、軟膜に部分的に軽度ないし中等度のリンパ球を主体とする単核性細胞浸潤が認められた。脊髄白質には、K-B染



**Fig. 3.** Eighty-four days after sensitization. Transverse section of the lumbar spinal cord showing extensive demyelination in the anterior column. (Klüver-Barrera,  $\times 43$ )

色で周囲白質とは明瞭に境される脱髄巢がみられ (Fig. 3), これらの脱髄巢は HE 染色上, 軟膜の単核性細胞浸潤と連続する形を示した. この部の構成細胞の多くは脂肪顆粒細胞の集簇からなり, リンパ球などの単核性細胞浸潤はあまり目立たなかった (Fig. 4, Fig. 5). これらの脱髄巢内の軸索は Bodian 染色上, 比較的正常に保たれているもの, 腫大あるいは萎縮が著明なもの, 軸索が消失して空胞化を示すもの, などが認められた.

本病型での病巣分布は, 急性型と同様に脊髄病巣優位であり, 特に頸髄, 腰仙髄の後索, 前索に目立った. 軟膜下には, 軟膜の病変に連続した脱髄巢がみられたが, 深部白質に孤立性に明瞭な脱髄巢の形成は認められなかった.

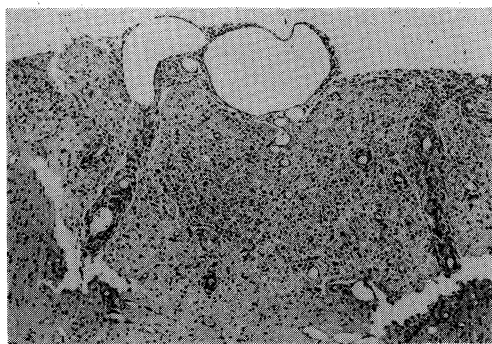


Fig. 4. Seventy-seven days after sensitization. Transverse section of the cervical spinal cord showing demyelinated lesion in the posterior column in chronic progressive EAE. (H. E.,  $\times 43$ )

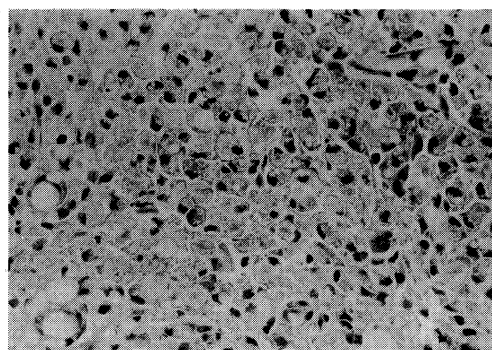


Fig. 5. Higher magnification of Fig. 4. The lesion is composed of numerous macrophages. (H. E.,  $\times 110$ )

(iii) 慢性再発型 EAE: 再発後, 症状回復期にある例では, 慢性進行型と同様に脊髄白質に明瞭な脱髄巢形成がみられた (Fig. 6). しかし軟膜, 脱髄巢内へのリンパ球などの単核性細胞浸潤は少なく, 脱髄巢を構成する細胞は原形質性アストロサイトの増殖が主体であり, ごく少数の脂肪顆粒細胞が混在し, 血管周囲には線維芽細胞と膠原線維の増殖が認められた (Fig. 7). なお, 他の部位でも軟膜および軟膜下実質内の血管周囲に単核性細胞浸潤や, 比較的多くの脂肪顆粒細胞, 少数の原形質性アストロサイトからなる脱髄巢がみられ (Fig. 8), 脱髄巢形成の新旧, 時間の差がうかがわれた.

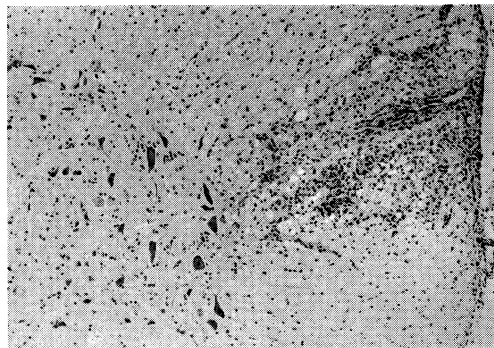


Fig. 6. One hundred and twenty days after sensitization. Transverse section of the thoracic spinal cord showing demyelination of the lateral column. (H. E.,  $\times 21$ )

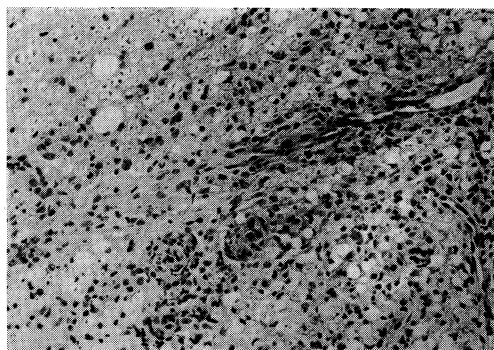
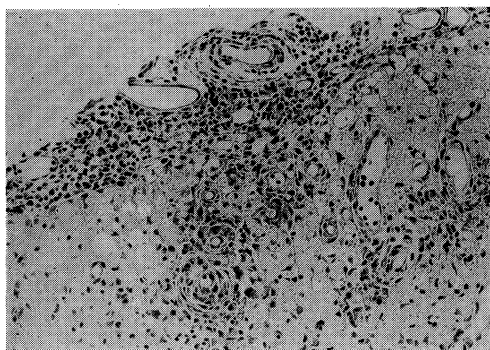
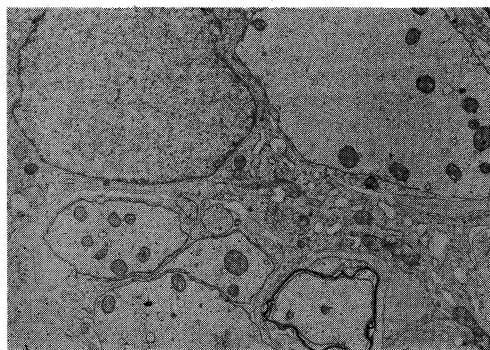


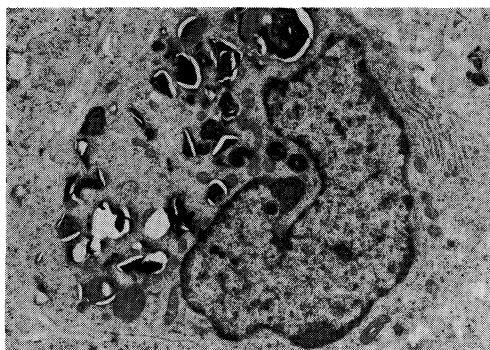
Fig. 7. Higher magnification of Fig. 6. The lesion is mainly composed of protoplasmic astrocytes. A few lymphocytes, macrophages and mild perivascular fibrosis are also seen. (H. E.,  $\times 110$ )



**Fig. 8.** Seventy-seven days after sensitization. Meninges and subpial perivascular region show mononuclear cell infiltration. Note mild perivascular fibrosis. (H. E.,  $\times 70$ )



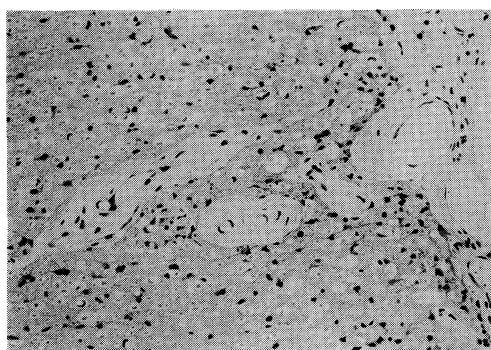
**Fig. 9.** One hundred and twenty days after sensitization. Electron micrograph of the cervical spinal cord showing demyelinated axons. ( $\times 5,700$ )



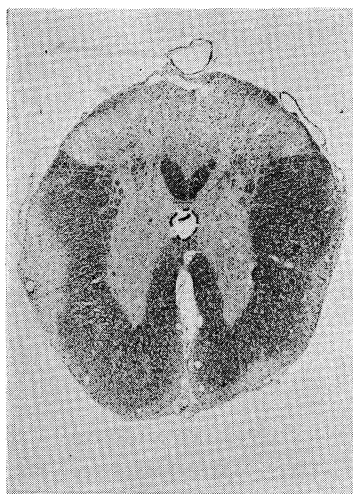
**Fig. 10.** Seventy-seven days after sensitization. Electron micrograph of perivascular foamy macrophages containing lamellar stacks, a typical end stage of myelin breakdown. ( $\times 4,300$ )

Bodian 染色上、軸索は一部膨化または空胞化を示したが一般にはよく保たれていた。

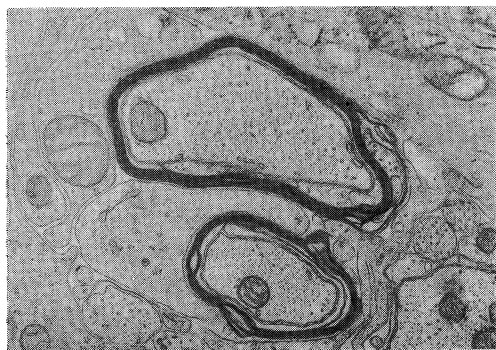
電顕像では、原形質性アストロサイトの増殖を主体とする陳旧性の脱髄巣には、髄鞘を失った軸索、すなわち脱髄神経線維と少量の薄い髄鞘からなる再生線維と考えられる像が存在し、またアストロサイトの突起の入り込みが認められた。一方、軟膜下の血管周囲には、髄鞘破壊物を貪食している大食球も少数認められた (**Fig. 9, Fig. 10**)。



**Fig. 11.** Seven months after sensitization. Transverse section of the thoracic spinal cord showing fibrosis around the meningeal and subpial blood vessels. (H. E.,  $\times 70$ )



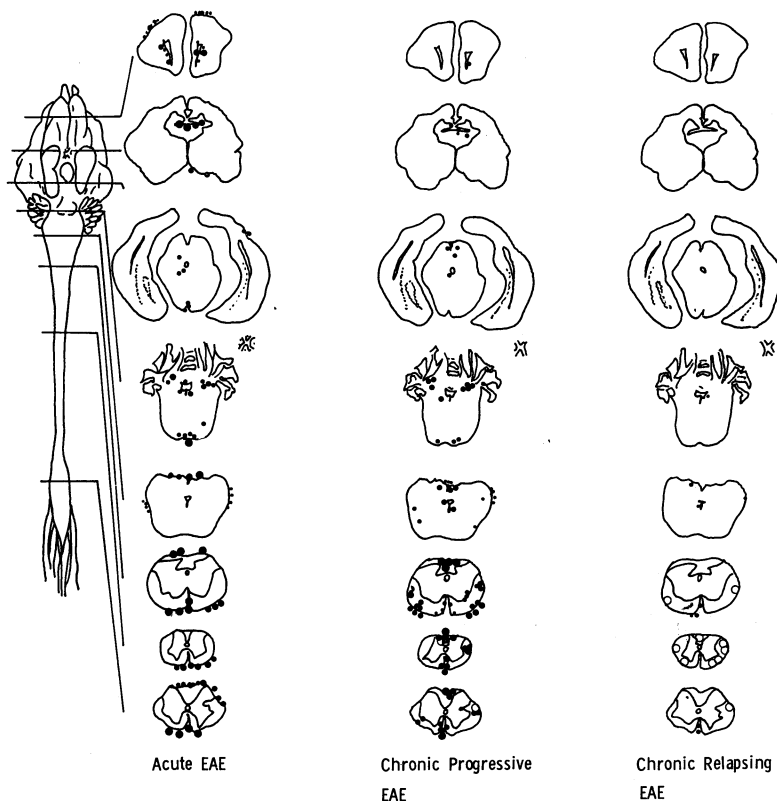
**Fig. 12.** Eleven months after sensitization. Transverse section of the thoracic spinal cord showing large demyelinating plaques located in the subpial regions of the lateral, posterior and anterior columns. (H. E.,  $\times 21$ )



**Fig. 13.** Eleven months after sensitization. Electron micrograph of the area of early remyelination. Thinly myelinated axons are evident. Note the islands of cytoplasm appeared in the internal space of myelin. ( $\times 14,000$ )



**Fig. 14.** Eleven months after sensitization. Subpial region of anterior column showing nerve fibers myelinated by the Schwann cells. ( $\times 2,100$ )



**Fig. 15.** Localization of EAE lesion of the central nervous system.

Acute EAE: Mononuclear cell infiltration is prominent in the meninges of the spinal cord.  
 Chronic progressive EAE: Demyelination is seen mainly in the subpial regions of the spinal cord, other than mononuclear cell infiltration.  
 Chronic relapsing EAE: Demyelinating plaques are located in the subpial regions.

Small black dot (•) shows mild mononuclear cell infiltration.  
 Large black dot (●) shows marked mononuclear cell infiltration.  
 White dot (○) shows demyelinating plaque.

症状の軽度な例の中で、症状が安定あるいは消失した時期では、血管周囲には線維芽細胞および硝子様化した膠原線維の増生がみられ、炎症細胞浸潤はほとんど認められなかった (Fig. 11).

ほぼ1年経過した長期生存例では、単核性細胞浸潤は少なく、原形質性アストロサイトの増殖を主体とした脱髄巣、また変性した軸索の間隙を埋めるように線維性アストロサイトの増生を伴う脱髄巣がみられた。これらの脱髄巣内の血管周囲には、細胞反応はほとんどみられず、膠原線維の増生肥厚、ときには硝子様化がみられた (Fig. 12).

電顕像では、再生神経線維および髄鞘の outer loop 全周にわたる細胞質の形成像、髄鞘の中に細胞質の島が残りその中に microtubules の存在するものなどオリゴデンドログリアによる中枢神経性の再生像を示唆する所見がみられた。特に前根部付近では、脊髄内に Schwann 細胞の核を含む細胞が髄鞘の outer loop にみられ、その周囲が基底膜でおおわれた末梢神経性の髄鞘再生像が認められた (Fig. 13, Fig. 14).

慢性再発型 EAE の病巣分布は、急性型や慢性進行型 EAE と同様に大脳よりは脊髄優位で、軟膜下を中心とした新旧の脱髄巣がみられた。しかし症状、病期に応じて、それらの分布には差異があり、2~3カ月以内の例では、頸髄、腰髄の主に後索、前索に新旧の脱髄巣がみられた。また1年前後経過した例では、新鮮な脱髄巣はなく、古い脱髄巣が胸髄を中心に認められた (Fig. 15).

### 3. 末梢血リンパ球の変動

急性型、慢性進行型、慢性再発型 EAE における末梢血リンパ球数およびTリンパ球の変動について検索した。

接種後1週間目では、リンパ球数の軽い増加が実験群にみられ、また対照群の

CFA+生食投与例にも軽い増加が認められた。症状発現を境にしてリンパ球数は減少に転じたが、対照群の減少傾向は明らかでなく (Fig. 16), 重篤な発症例ほど減少傾向が強かった。慢性再発型 EAE の中で、2~3カ月以内に完

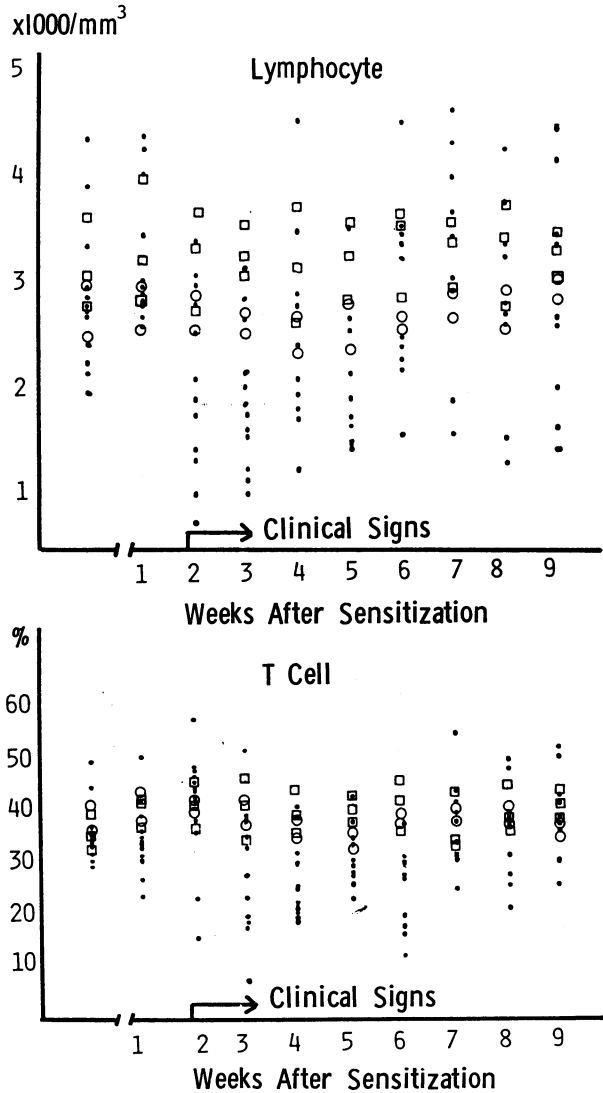


Fig. 16. Lymphocyte value of the peripheral blood.

Note decreased number of lymphocytes after symptomatic signs. (Upper)

T cells are slightly increased after inoculation followed by subsequent decrease after symptomatic signs. (Lower)

●: Experiment      ○: Saline  
□: Saline+CFA



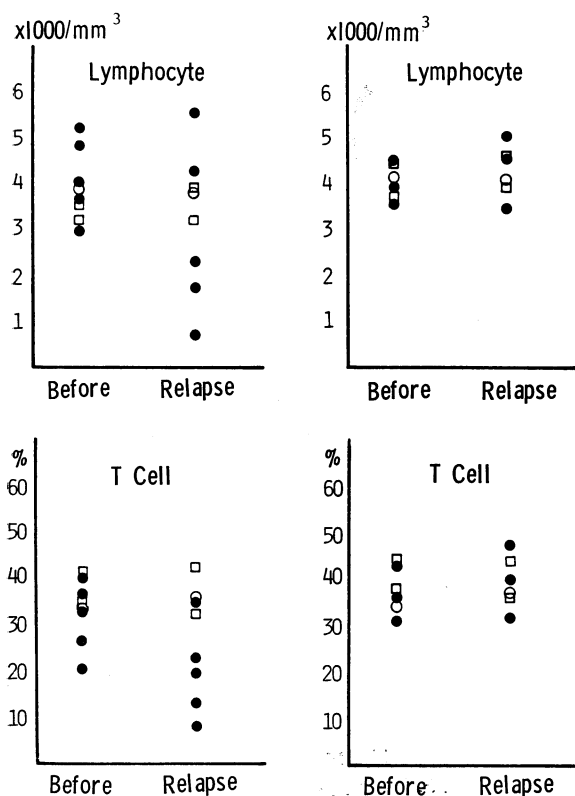


Fig. 17. Lymphocyte value of the peripheral blood in chronic relapsing EAE.

Early relapse accompanies lymphocyte and T cell depression. (Left)

But typical correlation between lymphocyte counts and symptomatic signs can not be seen after many relapses. (Right)

●: Experiment      ○: Saline  
□: Saline+CFA

全緩解した後に再発した5例と、11カ月以降に完全緩解した後に再発した3例を比較すると、前者では再発後リンパ球数、Tリンパ球の減少傾向がみられ、長期間の生存中に頻回に再発した例では、リンパ球の減少傾向は明らかでなかった (Fig. 17).

考 按

多発性硬化症の実験モデルといわれている実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) は、感染後脳炎あるいはワクチン接種後脳炎の存在とともに、予防医学上にも関心がもたれ、研究が続け

られている。古典的には、一次的に髄鞘の崩壊を生ずる一群の炎症疾患とみなされていた脱髄疾患も、近年の免疫学の発展とともにその解釈がかわり、自己免疫疾患の範疇にあげられるようになった。

EAEを通じて、脱髄巢の成立とその転帰について観察することは、とりも直さず脱髄性疾患群の病理解明に方向づけを与えてくれることになる。従来から、脱髄巢内の軸索が比較的保持されていることが知られており、この点からみれば、少なくともニューロン由来の変化とは考えられず、他の因子の関与によるものとみなされる。

そこで、EAEの経時的観察を通して、症状、病巢の分布、その成立、末梢血のTリンパ球の変動と病変の成立との関係などについて、若干の考察を以下に加える。

1. 症状発現について

症候学的には、1) 接種して約2~3週後に発症し、急速に症状が進行して死亡する急性型 EAE (14%), 2) 比較的症候発現がおくれ、以後進行性に増悪する慢性進行型 EAE (12%), 3) 症状の緩解と再発、あるいは軽快と増悪の繰り返しのある慢性再発型 EAE (60%), に大別することができた。

急性型と慢性再発型の区別は比較的容易であるが、慢性進行型と慢性再発型の区別は、症状の変動が比較的短期間 (2~3カ月) で死亡する例では判断がむずかしく、病巢の分布によって判定しなければならない。Wisniewski ら<sup>3)</sup> は、急性型、慢性再発型に区別し、その間に亜急性再発型を分類した。感作後2~3週前後に一時的に症状が出現し、その後短期間ではあるが、緩解期を経たのちに再発して進行性に増悪するものをこの型に分類した。また、平山ら<sup>4)</sup> は、1~2カ月後から症状が出現して進行性に増悪するものを慢性進行型と分類している。本実験報告では、短期間 (1カ月以内) で死亡したものでも、緩解ののち再発が認められたものは、慢性再発型 (60%) に

分類した。この再発率は、Wisniewski ら<sup>3)</sup>の 38%、平山ら<sup>4)</sup>の 40%、Keith ら<sup>5)</sup>の 53%、Lassmann ら<sup>12)</sup>の 39%の報告と比較するとやや高く、緩解後再発の中に Wisniewski らのいう亜急性型のものが含まれているためと思われる。

一方、実験動物の種類あるいは系統によっても、慢性再発型の発生率に差があることは否定できない。<sup>5), 6), 8), 9), 12)~15)</sup>一般にマウスでは再発モデルの出現は困難とされている。近年、Brown ら<sup>9), 13)</sup>は SJL/J マウスを使用して高頻度でその発生に成功したことを報告した。また、モルモットでも系統差により発生率に差があり、EAE 発生では Hartley 系 > Strain 13 > Strain 2 であり、<sup>5)</sup>再発に関しては、一般に、Strain 13 が Hartley 系よりも優れているといわれている。<sup>3), 5), 6), 12), 14), 15)</sup>しかし、本実験報告では Hartley 系を使用したにもかかわらず 60%の再発を認め、Strain 13 動物に比べて入手が容易な Hartley 系でも再発性に十分期待がもたれたことは今後の実験の遂行に有用と考えられる。

しかし実験に際しては、動物種以外に、動物の年齢、性別、抗原の調整、接種ルートと方法など、多くの因子の問題がある。Wisniewski ら<sup>3)</sup>の幼若モルモット使用による EAE の成功では、動物の年齢が重要な因子であった。平山ら<sup>4)</sup>は慢性再発型の発現と年齢要因を調べて、Hartley 系で 2 週齢で 50%、3 週齢で 21%、4 週齢で 7%と、年齢とともに低率になることを示している。

また、Hartley 系モルモットを使用する場合、接種部位によって再発率が異なり、<sup>3), 5)</sup>Keith ら<sup>5)</sup>は再発率の最良条件は、項部皮内に 0.1 ml ずつ 4 カ所に 2 mg H37Ra (アジュバント) を含む脊髄懸濁液の接種がよいとした。逆に飯田ら<sup>7)</sup>はアジュバントのかわりに B. C. G. を用い、雑種モルモットの脊髄を使用した結果、十分な再発が得られなかったことを報告している。以上のように、再発を期待した実験には、動物種、系統、年齢、さらに接種部位、接種量、アジュバント調整など、様々な複雑な要

因がからみあっている。

## 2. 病巣の分布とその性格について

慢性再発型 EAE と急性型 EAE との差は、症状の再発の有無だけでなく、病理学的に新旧の脱髄巣が出現することにある。<sup>3)</sup>

同一個体内の中中枢神経系内に、血管周囲性の小円形細胞浸潤をみる炎症反応所見から、それを伴った小脱髄巣、脂肪顆粒細胞浸潤を伴うもの、原形質性アストロサイトの増生を伴うもの、線維性アストロサイトの増生がみられるものなど、病理組織学的に新旧の脱髄巣の混在が認められ、ヒトの多発性硬化症に類似する所見である。しかし、ヒトのそれと異なるところは、症状は別として、長期間生存した例では、明瞭な脱髄巣の形成がみられたが、新しい病巣形成が明らかでないことである。しかし、Lassmann ら<sup>12), 15)</sup>は、接種後 6 カ月以後では再発現象が低下するが、12~15 カ月経過した例でも少数の新しい病巣を認めたと報告している。本実験例とのこの差については、彼らは Strain 13 動物を使用し、足背部に接種しており、実験方法の差による結果ともみなされる。

慢性化あるいは再発モデルの条件として、幼若モルモットを使用することによって出現率を高めることができるのは事実である。<sup>3), 4)~7), 12), 15)</sup>その理由として、Raine ら<sup>16)</sup>は電顕的な観察から、慢性化の要因として中枢神経系の構造の未熟性や免疫系の未熟性が関与することを主張し、平山ら<sup>4)</sup>は実験動物の体重に比して抗原量とアジュバントの量が過剰であることを述べ、Keith ら<sup>5)</sup>は抗原やアジュバントが注射部位にとどまる期間が関与している可能性を考えている。本実験でも、長期生存例の検索では注射した項部に脂質の残存が認められた。

一方、本実験で電顕的な再生神経線維の出現頻度が慢性再発型、特に長期生存例に多く観察されたが、その中でも Schwann 細胞が髄鞘板の outer loop にみられ、その周囲には基底膜を持った末梢神経性髄鞘再生像を多く認めた事実がある。この末梢神経性髄鞘再生の特徴は、中枢神経性再生のものでは髄鞘の厚さが薄く程

度に差があるのに対して、髄鞘が比較的厚く、再生像がよく整っていることである。このことは、Schwann 細胞の再生がオリゴデンドログリアの再生よりも強力であることを示しているものと考えられる。さらに、観察所見の中に、Schwann 細胞が中枢神経組織である脊髄内に認められたことがあるが、それは炎症の治癒機転として前根部から侵入してきた可能性が考えられる。なぜならば比較的時間の経過した脱髄巣だけに Schwann 細胞が観察されているからである。Gataku<sup>17)</sup>も末梢神経性髄鞘再生を観察し、Schwann 細胞と神経根との直接的な連続性を示唆している。また、Schwann 細胞による再生髄鞘により被覆されている軸索は、前根侵入部とは隔った部位にも再生髄鞘が散見される点から、中枢性由来と考えるのが妥当であろう。

新旧の脱髄巣の分布は、急性型、慢性進行型、慢性再発型各病型とも、大脳に比して脊髄優位の傾向がみられ、軟膜下白質に多く、大脳では脳室周辺に多い。この病巣分布の差はモルモットの系統差によるものと思われ、Hartley 系は脊髄優位に、Strain 13 動物は大脳優位に病巣が生じることが報告されている。<sup>3), 5), 15)</sup> 本実験の所見もまた、これらの報告を支持する結果となった。

慢性再発型 EAE の長期生存例では、胸髄に巣が多くみられたが、Wisniewski<sup>3)</sup>は腰仙髄に多いとし、Lassmann<sup>15)</sup>は胸髄に多いとし、その局在は必ずしも特徴的なものとは思われない。今後の検索がまたれる。しかし、本実験の慢性進行型、再発型の例の中で2~3カ月以内に死亡した例では、頸髄、腰髄に病巣が多く、また後索、前索に分布する傾向があった。解剖学的病巣分布が症状の重症度に関連があるらしいことが示唆される。急性型の病巣は軟膜が中心であり、慢性進行型、慢性再発型の2~3カ月のものは軟膜血管周囲の反応から続発性に軟膜下領域に脂肪顆粒細胞浸潤を伴った脱髄巣を形成する。また慢性再発型では原形質性ないし線維性アストロサイトの増殖の関与があり、これらの所見は、時間的な差を物語るも

のであろう。

一般に深部白質に孤在性に脱髄巣が形成されることが少ないことは、この病巣形成の病理発生を示唆している。Lassmann<sup>14)</sup>は脊髄の解剖学的血管分布と脱髄巣との相関を調べ、軟膜から実質内への病巣波及の可能性を考えている。

### 3. 末梢血 T リンパ球の変動について

近年、EAE の発症は遅延型過敏反応によると考える人が多い。<sup>1), 2)</sup> このことは EAE 発症動物のリンパ球を健常動物に移植することによって EAE を起し得ること、また血清では成立しないことより理解できる。移植に必要なリンパ球が T リンパ球であることも報告されており、<sup>18)</sup> 特に early T リンパ球の関連が示唆されている。<sup>11), 18)~20)</sup> Traugott<sup>20)</sup> は EAE の際、発症を境として、末梢血中の early T リンパ球が有意に減少するが late T リンパ球の変化は明らかでないと報告し、early T リンパ球が末梢血から中枢神経組織へ動員されることを示唆した。また Wilkerson<sup>21)</sup> は EAE 発症モルモットでは髄液細胞数が有意に上昇したことを報告し、平山<sup>11)</sup> は末梢血と髄液中の early T リンパ球の変動を支持する所見を見いだしている。多発性硬化症におけるリンパ球検索も行われ、症状出現後に末梢血 T リンパ球が減少し、髄液中に増加するという報告がある。<sup>22)~24)</sup>

本実験での末梢血リンパ球の変動は、各病型とも諸家の報告と同様で、発症を境としてリンパ球の減少を認め、また症状の重篤なものほどリンパ球数、T リンパ球の減少傾向があり、Traugott<sup>20)</sup> の見解を支持する所見と考えられる。また、初期の再発に際しても、末梢血リンパ球数、T リンパ球の減少が認められ、1年前後経過したものでは明らかな変化はみられなかった。これらの現象は、組織像の変化から考えて軟膜への末梢血からの動員を示唆する所見であり、感作された単核球が末梢から中枢へ動員され、中枢神経組織にはじめて接する軟膜から直接白質に浸潤し、脱髄巣を形成していくも

のと考えれば説明がしやすい。再生神経線維、あるいはその他の組織上でのTリンパ球の動態と病巣形成との関連は、今後に残された問題であろう。

以上、EAEを材料として、脱髓の病巣の成り立ちとその転帰、いいかえれば硬化性病巣の形成過程の流れについて、本実験観察から若干の見解をのべたが、すべての脱髓巣がこのようなアレルギー的機序によってだけ成立するとは断定できない。ウイルス性炎症も血管中心性に発生してくるし、血液脳関門の機構を無視できるものではない。炎症に基づく毛細血管透過性亢進から端を発する循環障害による局所の病変

像としてとらえなければならぬ点もある。脱髓現象は全身の反応、局所の反応、循環障害の影響を考えあわせて、より深く検討を要する問題と考える。本報告ではEAEの場合の脱髓形成像についての考察にとどめ、後日の検索を期したい。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲を賜った本学人体病理学教室中川定明教授、山下貢司教授、ならびに直接御指導頂いた調輝男助教授に深謝します。またリンパ球検索について御指導を頂いた本学衛生学教室植木絢子助教授、ならびに実験に御協力頂いた病院病理部太田節子、山元しのぶ各技師に感謝します。

## 文 献

- 岡林 篤: 免疫病理学的疾患. 東京, 文光堂. 1977, pp. 510—515
- 斎田孝彦: 実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE). 免疫と疾患 2: 285—292, 1981
- Wisniewski, H.M. and Keith, A.B.: Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. An experimental model of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1: 144—148, 1977
- 平山幹生, 高柳哲也, 飯田光男, 祖父江逸郎: 幼若モルモットにおける実験的アレルギー性脳脊髄炎に関する研究——慢性再発性 EAE について. *臨床神経* 20: 793—800, 1980
- Keith, A. B. and Mcdermott, J. R.: Optimum conditions for inducing chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs. *J. neurol. Sci.* 46: 353—364, 1980
- Panitch, H. and Ciccone, C.: Induction of recurrent experimental allergic encephalomyelitis with myelin basic protein. *Ann. Neurol.* 9: 433—438, 1981
- 飯田光男, 平山幹生: 幼若モルモットにおける EAE——その病理学的検索. 厚生省特定疾患脱髓疾患調査研究班 1977 年度研究報告書, 1978, pp. 175—180
- Moore, M. J., Singer, D. E. and Williams, R. M.: Linkage of severity of experimental allergic encephalomyelitis to the rat major histocompatibility locus. *J. Immunol.* 124: 1815—1820, 1980
- Brown, A., McFarlin, D. E. and Raine, C. S.: Chronologic neuropathology of relapsing experimental allergic encephalomyelitis in the mouse. *Lab. Invest.* 46: 171—185, 1982
- 新保敏和: マイクロテストプレート法. 矢田純一, 藤原道夫編: リンパ球機能検査法. 東京, 中外医学社. 1980, pp. 35—40
- 平山幹生, 祖父江 元, 高柳哲也, 飯田光男, 祖父江逸郎: 幼若モルモットにおける実験的アレルギー性脳脊髄炎の末梢血と局所の T cell subpopulation に関する研究. *臨床神経* 20: 81—87, 1980
- Lassmann, H. and Wisniewski, H. M.: Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. Time course of neurological symptoms and pathology. *Acta neuropathol. (Berl.)* 43: 35—42, 1978
- Brown, A. M. and McFarlin, D. E.: Relapsing experimental allergic encephalomyelitis in the SJL/J mouse. *Lab. Invest.* 45: 278—284, 1981
- Lassmann, H., Kitz, K. and Wisniewski, H. M.: Histogenesis of demyelinating lesions in the spinal cord of guinea pigs with chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. *J. neurol. Sci.* 50: 109—121, 1981

- 15) Lassmann, H. and Wisniewski, H. M.: Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis. Clinicopathological comparison with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 36: 490—497, 1979
- 16) Raine, C. S., Snyder, D. H., Valsamis, M. P. and Stone, S. H.: Chronic experimental allergic encephalomyelitis in inbred guinea pigs. An ultrastructural study. *Lab. Invest.* 31: 369—380, 1974
- 17) Ghatak, N. R., Hirano, A., Doron, Y. and Zimmerman, H. M.: Remyelination of multiple sclerosis with peripheral type myelin. *Arch. Neurol.* 29: 262—267, 1973
- 18) Ortiz-Ortiz, L., Nakamura, R. M. and Weigle, W. O.: T cell requirement for experimental allergic encephalomyelitis induction of the rat. *J. Immunol.* 117: 576—579, 1978
- 19) 大川時忠: 実験的アレルギー性脳脊髄炎催起性リンパ球の産生と動向. *神経進歩* 24: 182—189, 1980
- 20) Traugott, U., Stone, S. H. and Raine, C. S.: Experimental allergic encephalomyelitis. Migration of early T cells from the circulation into the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 36: 55—61, 1978
- 21) Wilkerson, L. D., Lisak, R. P. and Zweiman, B.: Cerebrospinal fluid lymphocytes in experimental allergic encephalomyelitis. *Clin. exp. Immunol.* 34: 87—91, 1978
- 22) Lisak, R. P., Levinson, A. I., Zweiman, B. and Abdou, N. I.: T and B lymphocytes in multiple sclerosis. *Clin. exp. Immunol.* 22: 30—34, 1975
- 23) Reddy, M. M. and Goh, K. O.: B and T lymphocytes in man. III. B, T, and “null” lymphocytes in multiple sclerosis. *Neurology* 26: 997—999, 1976
- 24) Allen, J. C., Sheremata, W., Cosgrove, J. B. R., Osterland, K. and Shea, M.: Cerebrospinal fluid T and B lymphocyte kinetics related to exacerbations of multiple sclerosis. *Neurology* 26: 579—583, 1976
- 25) Traugott, U. and Raine, C. S.: Experimental allergic encephalomyelitis. Frequent sampling of blood alters disease course. *Acta neuropathol. (Berl.)* 48: 171—175, 1979