

課題番号 28-5

課題名:神経疾患における免疫病態の解明と治療法開発に関する研究

主任研究者:山村 隆(NCNP)

分担研究者:岡本智子(NCNP)、佐藤典子(NCNP)、佐藤和貴郎 (NCNP)、北條浩彦(NCNP)、楠 進(近畿大学)、神田 隆(山口大学)、桑原 聡(千葉大学)、三宅幸子(順天堂大学)、小池春樹(名古屋大学)、近藤誉之(関西医科大学)、漆谷 真(滋賀医科大学)、安東由喜雄(熊本大学)、高嶋 博(鹿児島大学)

1 平成29年度の研究成果

本研究班では、免疫治療が実践されているが、免疫学的発症機序に関する理解が充分でない神経疾患を対象とし、病態の詳細な解析結果に基づく新規治療法の実現に向けた研究を実施している。対象疾患は免疫性末梢神経疾患(CIDP、POEMS など)、特異的診断法や治療法が確立していない自己免疫性脳炎、および近年B細胞標的治療の有効性が示唆されている、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)などである。本年度は、北條と山村の連携により、多発性硬化症末梢血エクソソームの包含する miRNA let-7i が制御性 T 細胞の誘導を抑制することを明らかにし、診断や治療への応用の可能性を示した(Nature Comm,2018)。漆谷は神経疾患に対する新たな免疫療法として、細胞内封入体を効率よく除去する一本鎖抗体(分解型 intrabody)の開発を進め、in vivo での有用性を示した。慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)は、末梢神経を標的とした自己免疫性の炎症性脱髄性疾患であり、診断や予後推定、難治例の治療法について未解決の問題が多い。リンパ球解析(佐藤)、自己抗体解析(楠)等について新たな知見が得られた。サイトカイン異常や脳内炎症が示唆される ME/CFS において、複数のリンパ球亜分画の異常(NCNP 免疫研究部)や頭部 MRI の異常(NCNP 放射線診療部)が確認された。その他、自己免疫性てんかんにおける Th1/Th2 バランスの異常、抗 gAChR 抗体陽性患者の臨床像などの解明などにおいて、成果が挙げられた。

2 平成 30 年度の研究計画と期待される研究成果

・難治性ニューロパチーは希少疾患であるが、各施設における症例の集積を背景として、各病型の特徴や注意すべき鑑別診断について成果が挙げられている。これらの研究成果を班員間で相互に評価し、また共同で解析して、難病の医療レベルや学術レベルの向上、行政への貢献度をさらに高めていきたい。

・ME/CFS、自己免疫性脳症は病態解明が進んでいないため、診断や治療が未確立であり医療の提供も含め課題が山積している。NCNP 病院(岡本)と免疫研究部(佐藤)の共同

研究や、NCNP 放射線科と免疫研究部による画像と免疫学的異常の関連解析をさらに推進し、新たな診断マーカーの創出をめざす。

・自律神経障害はニューロパチーやME/CFSも含め難治性神経疾患で高頻度にみられ、解明を進める必要がある。班員間の連携による独自性の高い研究を推進する。

3. 行政施策への貢献度

ME/CFS などの難治性疾患に関する医療研究に関する国内外の情報提供を行った。また、各分担研究者は、全国の医療機関からの特殊検査の依頼に応え、医療全般に貢献した。

4. 研究発表(主な原著論文を以下に抜粋する)

1. Kuwahara, Motoi, et al. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody. *Muscle & nerve* 57.3 (2018): 498-502.
2. Kimitoshi Kimura, et al. Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis. *Nature Communications* 9;1:17, 2018.
3. Nakane, Shunya, et al. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88: 367-368, 2017
4. Koike, Haruki, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 6: 465-473, 2017
5. Kuwahara, Motoi, et al. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 IgG4 antibody. *Muscle & Nerve* 2017 (DOI: 10.1002/mus.25757)
6. Shimizu, Fumitaka, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Science Translational Medicine* 9: eaai9111, 2017