

課題番号:28-5 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 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所)

分担研究者: 三宅幸子 (順天堂大学医学部) / 楠 進 (近畿大学医学部) / 桑原 聡 (千葉大学医学部) / 神田 隆 (山口大学医学部) / 北條浩彦 (国立精神・神経医療研究センター) / 漆谷 真 (滋賀医科大学) / 安東由喜雄 (熊本大学大学院) / 岡本智子 (国立精神・神経医療研究センター病院) / 高嶋 博 (鹿児島大学大学院) / 小池春樹 (名古屋大学医学部付属病院) / 佐藤和貴郎 (国立精神・神経医療研究センター) / 佐藤典子 (国立精神・神経医療研究センター) / 近藤誉之 (関西医科大学総合医療センター)

1 研究目的

本研究班では、従来より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を目指した研究を実施してきた。具体的な対象疾患は、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) である。

2 研究方法

新規治療法開発を目指した基盤研究を進める一方で、班員組織ネットワークを活用した国内共同研究や技術の相互利用、新たな疾患概念の確立、新規治療法の開発を進めた。倫理面への配慮については、各省庁のガイドライン等を遵守して適切な研究計画を立て、倫理委員会の承認のもとに研究を進めた。

3 研究結果及び考察

研究班の活動を通じて、多数の業績が挙げられた。以下具体的な研究成果について記載する。

1) 免疫性ニューロパチー

CIDP は、国内推定患者数 2-3000 名の代表的な免疫性ニューロパチーであるが、臨床的特徴や治療反応性に多様性があり、病態解明と合理的治療法の開発が望まれている。佐藤 (和) 班員は、多発性硬化症・視神経脊髄炎研究で明らかとなった病原性リンパ球について検討を行い、自己抗体産生細胞 Plasmablast や再発や病態悪化に関わる NR4A2 陽性・Eomes 陽性ヘルパー T 細胞の一部の CIDP 患者における関与を明らかにした。神田班員は、免疫性ニューロパチーの各病型と患者血清による血液神経関門 (BNB) 破綻作用の関係について詳細な検討を行い、MADSAM および MMN 患者の血清はケモカイン IP-10 を誘導し BNB 破綻と伝導ブロックに寄与するこ

とを明らかにした。楠班員は、近年注目度の高い自己抗体陽性ニューロパチー (MAG ニューロパチー、抗 NF155 抗体陽性 CIDP 等) に関する詳細な抗体・電顕像・電気生理・臨床像 (治療反応性等) の関連解析を実施し、治療反応性予測マーカーの候補となる指標を見出した。岡本班員は、難治性ニューロパチーの多数の診療実績にもとづき、鑑別診断や治療方針等に関し提案を行った。また、小池班員は CIDP の電顕像の解析から、自己抗体陰性例においては、マクロファージが脱髄を引き起こすことを明らかにした。

POEMS 症候群は多発ニューロパチーの他、肝脾腫や内分泌異常、M蛋白血症、皮膚症状、骨硬化病変など多彩な症状を呈しうる難治性疾患である。桑原班員は、サリドマイド療法の多施設共同ランダム化群間比較試験や長期成績や化学療法の治療目標について検討を行い、標準的治療法の確立に貢献した。

2) 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (myalgic

encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: ME/CFS) は長期間続く労作後の著しい疲労に加え、認知機能障害、睡眠障害、自律神経障害など様々な神経症状が生じる深刻な疾患である。PET による脳内ミクログリア活性化の証明、B 細胞標的医薬 rituximab の有効性の報告などが相次ぎ、ME/CFS は免疫療法の対象となる疾患であると考える専門家が海外では増えて来ている。山村らは、患者リンパ球の解析から制御性 T 細胞の低下等、自己免疫疾患と共通する免疫病態があることを見出したほか、次世代シーケンサーを用いたレパトア解析により、患者群における特定の B 細胞受容体 V 遺伝子ファミリーの増加を見出し、診断マーカーとして有用な可能性を示した。佐藤 (典) は頭部 MRI の拡散尖度画像を用いた検討で、患者群では、特定の部位 (右上縦束) の微細な構造変化を認めることを明らかにした。三宅班員は ME/CFS の疲労症状を反映する動物モデルの検討を進め、脳内リンパ

球やグリア細胞の活性化や炎症関連遺伝子の発現上昇等を見出した。

3) 自己免疫性脳炎・脳症

辺縁系脳炎に代表される自己免疫性脳炎・脳症では、各種自己抗体の同定による免疫病態の解明が進んでいるが、エビデンスに基づく免疫療法の実践という観点からは、今後の研究成果を待つところが大きい。近藤班員は、近年注目される自己免疫性てんかんに関する画像的・免疫学的解析を実施し、抗神経抗体の有無や扁桃肥大に着目した診断アルゴリズムの作成を行った。安東班員は、全国の医療機関から依頼を受け、自己免疫性自律神経節障害 (AAG) に関わる抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体の測定を行い、計 123 例の抗体陽性症例の詳細な解析を実施し、臨床像との関連に関する様々な知見を得た。高嶋班員は HPV ワクチン関連自己免疫脳症に関する多数の症例解析を通じて、自己抗体陽性例が多いこと、ME/CFS との共通点が多く認められること等を明らかにした。

4) その他の基盤研究

神経炎症や神経変性は多くのニューロパチーに共通する機序が想定されている。神経科学、分子生物学などの最新の知見に基づいたニューロパチーの基盤研究を進めた。漆谷班員は、孤発性 ALS の主要な疾患関連蛋白質である TDP-43 を分解・除去する細胞内抗体 (Intrabody) の開発を進め、アデノ関連ウイルスベクターによる細胞内への導入による毒性緩和効果などを確認し、臨床応用へ向けて着実に前進した。北條班員は免疫性神経疾患におけるバイオマーカーとして、血中エクソソームの解析を進め、患者エクソソームに含まれる特定のマイクロ RNA が免疫制御に関わるリンパ球 (制御性 T 細胞) の分化に関わることで病態と関連することを明らかにした。

4. 結論

本研究班では、免疫療法の有効性が示唆される様々な中枢・末梢神経疾患について、基礎と臨床の両方向から病態解明を進め、診断技術の確立や治療法の開発に役立つエビデンスを多数得ることができた。これらの成果を元に、実地臨床で活用される診断法・治療法の開発に進むことが期待される。

5 研究発表

研究期間中の関係論文は 100 件を超える。その中でもとくに代表的なものは以下の通りである。

1. Koike H, et al. *Neurology*. 2018 Dec 4;91(23):1051-1060.
2. Shimizu F, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 6. pii: jnnp-2018-319270.
3. Yoshikawa K, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e501.
4. Suichi T, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:133-137.

5. Misawa S, et al. *Lancet Neurol*. 2016;15:1129-1137.
6. Kimura, Y. et al. *J Magn Reson Imaging* 2018. Nov 14. doi: 10.1002/jmri.26247.
7. 坂本 光弘ら. *臨床神経学* 58: 609-615、2018 年
8. Mukaino A, et al. *J Gastroenterol*. 2018, 1-14
9. Kimura K., et al. *Nature Communications*, 2018 .9: 17.
10. Tamaki Y, et al. *Sci Rep*, 2018, 8, 6030

6 知的所有権の出願・取得状況

<出願>

1. 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) のバイオマーカー 山村 隆、佐藤和貴郎、小野紘彦、松谷隆治、中村征史、北浦一孝 国立精神神経医療研究センター、Repertoire Genesis 株式会社
特願 2018-155380 2018 年年 8 月 22 日 国内
2. 筋分化誘導剤 北條浩彦、福岡聖之 国立精神神経医療研究センター 特願 2016-201786
2017 年 10 月 13 日 外国 (PCT 出願)
3. シナプス形成増強剤及び神経変性疾患治療剤 北條浩彦、高橋理貴 国立精神神経医療研究センター 特願 2015-248219 2016 年 12 月 19 日 外国 (PCT 出願)
4. 異常 TDP-43 を分解除去する抗体断片 漆谷 真、玉木良高 滋賀医科大学 特願 2018-049752
2017 年 10 月 10 日 国内

<取得>

5. 優性変異遺伝子発現制御剤 北條浩彦、高橋理貴 LSIP ファンド運営合同会社 特許番号:5996431
2016 年 9 月 2 日 国内
6. TDP-43 の凝集体が蓄積する疾患の発症リスクを予測する方法、診断薬及び治療薬 漆谷 真、藤原範子、伊東秀文 滋賀医科大学、兵庫医科大学、京都大学 特許第 59719662016 年 7 月 22 日 国内

7 自己評価

- 1) 達成度について
80%の達成率である。
- 2) 学術的、国際的、社会的意義について
英文学術誌に学術的および国際的な意義の大きい論文を多数発表できた。成果は新聞等で紹介され、社会的な反響を呼んだ。
- 3) 行政的意義について
政策決定に有用な疫学情報や治療成績に関する重要な情報を集積することができ、行政的意義も大きい。
- 4) その他特記すべき事項について
分担研究者は国内の中核施設として難治性神経疾患の診断法や治療法の開発に貢献し、我が国の医療水準の維持・向上に貢献した。