

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：抗 Neurofascin155 抗体関連中枢・末梢神経障害症候群(CCPD/CIDP)の診療ガイドライン作成のための定量的抗体測定法の開発と基盤エビデンスの構築
2. 研究開発代表者：吉良 潤一（国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 神経内科学）
3. 研究開発の成果

【背景と目的】私達は以前に中枢・末梢神経のランビエ傍絞輪部に存在する neurofascin 155 (NF155)に対する抗体が、中枢・末梢連合脱髄症(CCPD)で高率に陽性になることを報告した。その後ヒト NF155 を抗原とした特異度、感度の高いフローサイトメトリーによる抗体測定法の開発に成功し、自験慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)連続 50 例中 9 例 (18.0%) が陽性であることを見出した。更に抗 NF155 抗体陽性 CIDP 症例は抗体陰性症例と比較し、①発症年齢が若く、②筋萎縮を伴う遠位筋優位の脱力を認め、③末梢神経伝導検査で著明な脱髄所見を呈し、④髄液蛋白が顕著に上昇し、⑤MRI で顕著な神経根の肥厚を伴い、⑥中枢神経病変を合併しやすいという特異な病像を呈することを明らかにした。抗 NF155 抗体陽性症例は、CIDP から CCPD に至る一連のスペクトラムを形成している可能性がある。本研究の主な目的は、①高精度で簡便な定量的抗 NF155 抗体測定法を確立すること、②暫定抗 NF155 抗体関連炎症性脱髄性疾患の診断基準を作成し全国疫学調査を実施すること、③動物モデルを作成し、B 細胞を標的とした治療を開発することである。これにより診断・治療指針作成のための基盤となるエビデンスを構築する。

【研究成果】

①高精度で簡便な定量的抗 NF155 抗体測定法の確立

私達は、抗 NF155 抗体は neurofascin のもう一つの主要アイソフォームである NF186 には反応しないことを見出し、NF155 のみに存在するドメインを強制発現させた HEK293 細胞を用いて抗 NF155 抗体のエピトープの絞り込みを行った。その結果を基にマスキリングが可能な ELISA 法を開発中である。

②暫定抗 NF155 抗体関連炎症性脱髄性疾患の診断基準の作成・全国疫学調査の実施

平成 27 年度は抗 NF155 抗体陽性症例の臨床的特徴および治療反応性をまとめ海外雑誌に報告した。抗 NF155 抗体陽性症例を治療反応群と治療抵抗群に分け治療内容を比較したところ、免疫グロブリン大量静注療法単独では不十分でステロイドの併用の有用性が示唆された。同抗体陽性症例は現在までに 16 例が確認され、腓腹神経病理所見も 4 例確認した。病理学的には subperineurial edema を認めるものの、炎症細胞の浸潤、onion bulb の形成、血管炎はみられなかった。またときほぐし線維にて paranodal demyelination を少数で認めた。

これまで得られた結果を基に、どのような症例で NF155 が陽性になりやすいかを検討した。その結果、①髄液蛋白の著明高値、②びまん性の遠位潜時の延長、③MRI neurography での神経肥厚の 3 点が NF155 抗体陽性を示唆する所見であった。また、腓腹神経生検所見がある場合は、onion bulb や炎症細胞浸潤を認めず subperineurial edema がみられる点が NF155 抗体陽性を示唆する所見であった。今後は、上記の検討結果に基づいた抗 NF155 抗体陽性 CCPD/CIDP 診断基準の作成を目指す。

抗 NF155 抗体陽性症例の長期経過を詳細に検討したところ、積極的かつ長期的な治療介入により神経所見のみならず神経伝導検査所見が著明に改善することを見出した。今後は神経伝導検査により増悪を早期発見できるか確認していく。また血清抗体価を病勢マーカーとして利用可能か確認していく。

③動物モデルの作成・動物モデルでの B 細胞を標的とした治療法の開発

抗 NF155 抗体陽性症例の血清 IgG がマウス、ラットの坐骨神経に結合するか免疫組織化学的手法を用いて検討したところ、NF155 が局在するランビエ傍後輪部に結合することを確認した。患者血清中の抗 NF155 抗体が病原性を有することが示唆された。