

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）  
分担研究報告書

線維筋痛症患者における抗VGKC複合体抗体の測定

研究分担者 所属機関 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
氏 名 山野 嘉久

**研究要旨：**

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）は、3カ月以上持続する慢性の全身性疼痛を臨床的な特徴とするが、診断に寄与するバイオマーカーは存在せず、診断や病態の理解を困難にしている。我々は、FM患者が筋肉のピクツキ、こむらがえり、筋硬直などの症状を伴う場合が臨床的にしばしば観察される点に着目し、全身性の慢性疼痛は認めないがこれらの不随意運動を臨床的な特徴とする疾患（アイザックス症候群）の患者で陽性となる電位依存性K<sup>+</sup>チャネル複合体（voltage-gated potassium channel：VGKC complex）に対する抗体（抗VGKC複合体抗体）の有無について、FM患者の血清を用いて検討した。昨年度は20例のFM患者のうち4例で陽性であったが、今年度は異なるFM患者群16例において検討したところ5例で陽性であり、異なる患者集団で再検証することに成功した。これら抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらない。これまで、抗VGKC複合体抗体陽性の疾患として慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。その確立は、FMや慢性疼痛の理解にパラダイムシフトをもたらすと期待され、今後は、さらに症例数を増やして検討するとともに、うつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における有用性について検討する予定である。

**A. 研究目的**

線維筋痛症（fibromyalgia：FM）の診断や病態理解に役立つバイオマーカーの探索を目的として、FM患者でしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、類似の筋肉症状を呈し全身性の慢性疼痛を認めない疾患であるアイザックス症候群で陽性となる、電位依存性K<sup>+</sup>チャネル複合体（voltage-gated potassium channel：VGKC complex）に対する抗体（抗VGKC複合体抗体）の有無について検討した。

**B. 研究方法**

FMの診断基準（1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria）を満たすFM患者20例について昨年度検討したので、今年度は、異なるFM患者（16例）で検討し、cross validationをおこなった。倫理委員会で承認された同意書を得たうえで採取・保存した患者血清を、鹿児島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生に送付し、抗VGKC複合体抗体をRIA法にて測定した。測定方法は、以下のとおりである。

1．兎の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素125標識 デンドロトキシンの複合体を

患者血清と混合。

2. 2-8 で24時間 インキュベーション。

3. 抗原-抗体複合体に抗ヒトIgGを加え1.5時間反応。その後、遠心し、上澄みにある比結合<sup>125</sup>I- デンドロトキシン VGKCを吸引除去。

4. 沈殿物の放射エネルギーを カウンターにて測定。

### C. 研究結果

FM患者16例中5例で抗VGKC複合体抗体が陽性となり、そのうち1例は強陽性反応を示した。抗VGKC抗体陽性FM患者における臨床症状は、筋肉のこむら返りを主徴とするアイザックス症候群とは異なっており、基本的には、慢性の全身性疼痛を主徴としていた。現在、陽性患者の経過を観察しているが、特に筋症状が悪化してくることはない。

### D. 考察

昨年度、FM患者20例中4例(20%)と高率に抗VGKC複合体抗体がFM患者において陽性となることを報告したが、今年度は、異なるFM患者集団16例において検討し、5例で陽性と判明し、昨年度の結果を検証することができた。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛に抗VGKC複合体抗体が高頻度で認められるとの報告がなされ(Klein CJ, et al., Neurology, 2012)、今回の我々の結果と共通点があると思われる。

これまで、抗VGKC複合体抗体陽性の疾患として慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在せず、本研究において認められた抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者は、アイザックス症候群の診断にはあてはまらないので、今回の結果は「抗VGKC複合体抗体関連のFM」という新しい疾患概念が存在する可能性を示唆する。これまでのFMの診断基準は臨床的な特徴に基づいたものであり、様々な疾患群が混在している可

能性が高い。本研究結果は、FMの診断に初めてバイオマーカーに基づく診断と、新しい疾患概念の提唱に結びつく可能性があり、FMが精神的な疾患であるという偏見をなくし、FMの病態機構解明を飛躍的に進展するうえで、画期的な成果であると考えられる。

今後は、本仮説を証明するために、うつ病やリウマチ性疾患との鑑別における有用性について検討することが必要と考える。

### E. 結論

FM患者において、抗VGKC複合体抗体陽性率が高いことを、異なる患者集団を用いてcross validationすることに成功した。抗VGKC複合体抗体陽性のFM患者の臨床的な特徴から、「抗VGKC複合体抗体関連FM」という新しい疾患概念を提唱できる可能性があり、本疾患のみならず慢性疼痛の理解や研究分野に飛躍的な進歩をもたらすと思われる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sato T., Yamano Y., Tomaru U., Shimizu Y., Ando H., Okazaki T., Nagafuchi H., Shimizu J., Ozaki S., Miyazawa T., Yudoh K., Oka H., Suzuki N.  
Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis.  
**Modern Rheumatology**, in press, 2013.
- 2) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K.  
The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for

Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. **Modern Rheumatology**, in press, 2012.

- 3) Yagishita N., Aratani S., Leach C., Amano T., Yamano Y., Nakatani K., Nishioka K. and Nakajima T.  
RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. **Int. J. Mol. Med**, 30:1281-1286, 2012.

## 2. 学会発表

- 1) 山野嘉久. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定. 厚生労働科学研究費補助金慢性の痛み対策研究事業「線維筋痛症をモデルとした慢性疼痛機序の解明と治療法の確立に関する研究」班平成 24 年度第 2 回班会議, 2013 年 2 月 11 日, 三重.
- 2) 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症研究プラットフォームの確立と疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.
- 3) 山野嘉久、渡邊修、荒谷聡子、八木下尚子、藤田英俊、臼井千恵、西岡健弥、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症患者における抗 VGKC 複合体抗体の測定, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 16 日, 長崎.
- 4) 西岡健弥、中村郁朗、臼井千恵、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹. FAS-31 を用いた線維筋痛症の治療評価, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会 2012 年 9 月

15 日, 長崎.

- 5) 中村郁朗、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、山野嘉久、友利新、一林久雄、石田光裕、松本美富士、西岡久寿樹. 本邦における線維筋痛症のインターネットによる疫学調査, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 6) 西岡健弥、臼井千恵、岡寛、長田賢一、山野嘉久、西岡久寿樹. 線維筋痛症における Restless legs syndrome の合併と治療について, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 7) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博. 線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.
- 8) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹. 線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について-臨床例からの解析-, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012 年 9 月 15 日, 長崎.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許

61/391,094. Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka. Diagnostic Agent for Fibromyalgia, Method for Diagnosing fibromyalgia and Medicament for Fibromyalgia. 8 Oct 2010.