

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 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
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と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。これまで本疾患の診断に役立つバイオマーカーは発見されておらず、そのため診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。そこで我々は、FM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動に着目し、同じ筋肉の不随意運動を特徴とするアイザックス症候群の病態に関連するといわれる電位依存性 K⁺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。具体的にはFM患者36例を training set（20例）と test set（16例）の2群に分け、それぞれの血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体をRIA法によって測定した。その結果、training set 20例中4例陽性（20%）、test set 16例中5例陽性（31.3%）となり、異なる患者群による再検証に成功した。これまで抗VGKC複合体抗体陽性の疾患としてアイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、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る。今後、この「抗VGKC複合体抗体関連FM」の病態を明らかにするとともに、臨床的に問題となるうつ病やリウマチ性疾患等との鑑別における抗VGKC複合体抗体検査の有用性について検討する必要がある。

A. 研究目的

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と、不眠、疲労感、気分障害、認知障害などを特徴とする原因不明の疾患である。本疾患は血液検査や画像診断に異常を認めないことが多く、しかもこれまで診断に役立つバイオマーカーも発見されていないため、診断に苦慮することが多いと同時に病態理解も進んでいない現状にある。

そこで本研究では、このFM患者にしばしば認められる筋肉の不随意運動（筋肉の

ピクツキ、こむらがえりなど）に着目して、その原因となりうる抗VGKC複合体抗体の陽性率を調べることにした。抗VGKC複合体抗体とは電位依存性カリウムチャネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）複合体に対する自己抗体のことで、筋痙攣を主徴とするアイザックス（Issacs）症候群や、筋症状に加え、不眠や幻覚といった中枢神経症状を伴うモルヴァン（Morvan）症候群、また非ヘルペス性辺縁系脳炎にこの抗体陽性例が多いことが知られている。本研究は、これら抗VGKC複合体抗体関連疾患の専門家である鹿児

島大学医学部神経内科学教室の渡邊修先生と共同で進めることとした。

B. 研究方法

対象は健常者13例およびFMの診断基準(1990 ACR criteria & 2010 ACR criteria)を満たすFM患者20例(training set)と異なるFM患者16例(test set)とし、各症例の血清中に含まれる抗VGKC複合体抗体の有無を検討した。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。

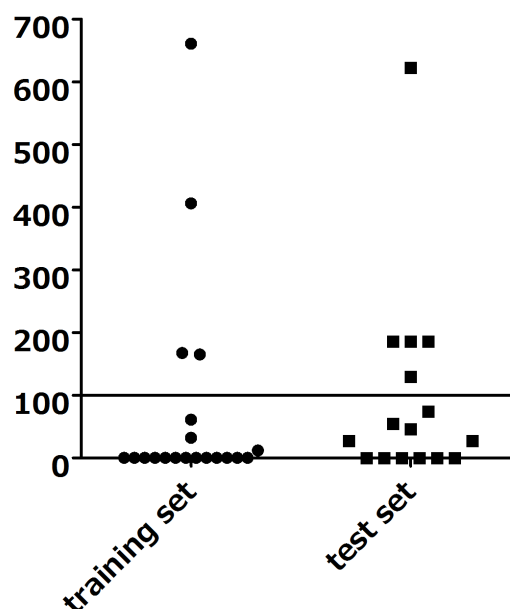
1. 兔の脳組織から抽出したVGKCとヨウ素¹²⁵I-デンドロトキシンの複合体を患者血清と混合。
2. 2-8℃で24時間 インキュベーション。
3. 抗原-抗体複合体に抗ヒトIgGを加え1.5時間反応。その後、遠心し、上澄みにある比結合¹²⁵I-デンドロトキシン-VGKCを吸引除去。
4. 沈殿物の放射エネルギーをカウンターにて測定。100以上を抗体陽性とする。

また、陽性症例の一部に対して、抗けいれん薬を使用し、その治療効果について検討した。

C. 研究結果

健常者13例では、いずれも抗VGKC複合体抗体が陰性であったのに対し、training setであるFM患者20例中5例(20%)で抗VGKC複合体抗体が陽性となり、そのうち2例は強陽性反応を示した。また、test setとしたFM患者16例においても5例(31.3%)で抗VGKC複合体抗体が陽性で、うち1例は強陽性反応を示した(図1)。

図1 training set (n=20) 及び test set (n=16)における抗VGKC複合体抗体測定結果(RIA法)



Training setの中で、うつ病を合併したFM患者6例では抗VGKC複合体抗体は陰性であった。

抗VGKC複合体抗体陽性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。

抗VGKC複合体抗体が陽性であった5例のうち、3例に対して抗けいれん薬(ガバペンチン、クロナゼパム)で治療したところ、痛みVASが100から30前後にまで著明に改善した。

D. 考察

FMには抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することが、training setとtest setという2つの異なるFM患者群を用いて示すことができた。その陽性率は全体で36例中10例(28%)と、アイザックス症

候群の欧米や本邦で報告されている3割に匹敵するものである。

2012年、メイヨークリニックの研究グループから、慢性疼痛を有する患者に抗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アイザックス症候群、モルヴァン症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎が報告されているが、慢性の全身性疼痛を主徴とする疾患は存在しないため、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られる。

E. 結論

FM患者には抗VGKC複合体抗体が陽性となる一群が存在することを2つの異なる患者群を用いて証明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

特記すべき事項はありません。

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. **Mod Rheumatol**, 24(1): 129-136, 2014.
- 2) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Itoh K, Yamano Y, Nakamura H, Asukai N, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. **Arthritis Res Ther**, 15:R130, 2013.
- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Itoh 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. **Mod Rheumatol**, 23(5):846-850, 2013..
- 4) 山野嘉久、他21名. 線維筋痛症と神経内科的疾患の鑑別. **線維筋痛症診療ガイドライン2013**, 日本線維筋痛症学会編, 67-71 / 219, 日本医事新報社, 2013.
- 5) 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. **Mod Rheumatol**, 22(1):40-44, 2012.

- 6) 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.
- 7) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synovial cell proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. **Arthritis Rheum.** 63(12): 3833-3842, 2011.

2. 学会発表

- 1) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹. FM 患者における抗電位依存性 K⁺チャネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率. 日本線維筋痛症学会第 5 回学術集会, 2013 年 10 月 4 日・5 日, 横浜.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.
- 11) Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. SPACIA1/SAAL1: A newly identified gene associated with aberrant proliferation of synovial fibroblasts. Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011, Tokyo.
- 12) 山野嘉久 線維筋痛症患者における抗VGKC抗体の測定 平成23年度厚生労働省科学研究費補助金 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」研究報告会 2012年2月11日 三重.
- 13) 澁谷美雪、岡寛、山野嘉久、長田賢一、西岡久寿樹 線維筋痛症のストレスコーピングと症状マネジメント 第3回日本線維筋痛症学会 学術集会 2011年9月11日 横浜.
- 14) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹 ACR 予備基準 2010の本邦での検証 第3回日本線維筋痛症学会 学術集会 2011年9月10日 横浜.
- 15) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 Locomo meets Metabo 第12回運動器科学研究会 2011年9月3日 高知.
- 16) 八木下尚子、荒谷聡子、佐藤知雄、藤井亮爾、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 E3 コピキチンリガーゼシノビオリンの線維化への関与 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011年7月18日 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし