

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

## 多系統萎縮症と脊髄小脳変性症の鑑別における髄液サイトカインの意義

**研究分担者：**吉良潤一（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）

**共同研究者：**山崎 亮（九州大学大学院医学研究院 神経治療学）

樋渡昭雄（九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学）

山口浩雄（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）

吉浦 敬（九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学）

大八木 保政（九州大学大学院医学研究院 神経治療学）

### 研究要旨

脊髄小脳変性症(SCD)と小脳型多系統萎縮症(MSA-C)は、早期の鑑別診断が困難である。今回我々は、2005年1月から2006年6月までに当科入院したSCD患者24例、MSA-C患者20例について、髄液中の炎症性サイトカインレベルを多項目同時測定し、臨床データ、MRI画像所見との関連性を検討した。単項目比較では、SCD患者とMSA-C患者間で明らかな有意差を認めなかったが、SCD患者においては遺伝性SCDと比較し孤発性SCDおよびMSA-CにおいてIL-1、IFN-などの炎症性サイトカインレベルが有意に高値であった。また、MSA-C患者髄液中のMCP-1レベルは、罹病期間との有意な逆相関を認め、さらに脳幹の萎縮と相関がみられた。これらの結果から、孤発性SCD及びMSA-Cでは炎症性機序が病態形成に関与し、特にMSA-CにおけるMCP-1レベルは疾患の代用マーカーとして利用できる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

脊髄小脳変性症(SCD)、運動失調型多系統萎縮症(MSA-C)患者髄液中の炎症性サイトカイン27種を同時測定し、患者の臨床データならびにMRI所見との関連性をもとに両疾患の鑑別ならびに経過観察に有用なバイオマーカーを探索・同定する。

### B. 研究方法

2005年1月から2013年6月に当科に入院したSCD24例、MSA-C20例について、採取後凍結未解凍の髄液サンプル中の炎症

性サイトカイン27種類(IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17A、IFN-、TNF-、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1、CCL3/MIP-1、CCL4/MIP-1、CCL5/RANTES、CCL11/eotaxin、G-CSF、GM-CSF、PDGFbb、bFGF、VEGF、IL-1ra)を蛍光ビーズサスペンションアレイアッセイにて同時測定した。また、当時撮像されている頭部MRI像の小脳虫部上下最大径、小脳虫部前後径、橋最大前後径、延髄前後径、延髄横径を測定した。統計学

的解析には、student-t 検定、ANOVA with Tukey 's post hoc analysis、linear regression model を用いた。

### (倫理面への配慮)

本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理委員会にて承認されている(許可番号 24-218)。

## C. 研究結果

MSA-C と SCD 間の各種サイトカイン単項目比較では、MIP-1 ( $p=0.0550$ )、IFN- $\gamma$  ( $0.0749$ )、IL-1Ra( $p=0.0980$ )等のサイトカインレベルが MSA-C で高い傾向がみられた。また、SCD を遺伝性(原因遺伝子同定もしくは明確な家族歴あり)と孤発性に分けて比較すると、孤発性 SCD は遺伝性 SCD と比較し IL-1 ( $p=0.0039^{**}$ )、IL-1Ra( $p=0.0110^*$ )が有意に高値で、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0549$ )も高い傾向があった。これをふまえて MSA-C と遺伝性 SCD を比較すると、IL-1 ( $p=0.00343^*$ )、IL-1Ra( $p=0.00213^*$ )、IFN- $\gamma$  ( $p=0.0361^*$ )が MSA-C で有意に高値であった。MSA-C と孤発性 SCD ではサイトカインレベルに有意差はみられなかった。また、興味深いことに、髄液中 MCP-1 レベルは、各疾患間で有意差はみられなかったものの、MSA-C では罹病期間と逆相関していた( $R^2=0.32$ 、 $p=0.0088^{**}$ )。この傾向は孤発性 SCD ではみられなかった。MRI 画像解析では、MSA-C 群で橋底部前後径が SCD と比較し有意に萎縮していた( $p<0.01^{**}$ )。また、MSA-C の橋底部前後径は髄液中 MCP-1 レベルと正の相関傾向( $R=0.617$ )がみられた。

## D. 考察

今回の研究で、遺伝性 SCD と比較し孤発性 SCD および MSA-C では髄液中炎症性サイトカインレベルの上昇がみられたことから、孤発性 SCD および MSA-C の病態形成における炎症性機序の関与が強く示唆された。有意差があった IL-1、IFN- $\gamma$ 、MCP-1 はいずれも末梢血単球系細胞の活性化や遊走を惹起することから、MSA-C および孤発性 SCD の病変部で活性化している単球系細胞は、脳内在住のミクログリアだけでなく、末梢血由来細胞も含まれている可能性が高い。また、MSA-C における罹病期間と MCP-1 濃度の負の相関、さらに橋萎縮との逆相関は、疾患初期の病態形成期における炎症性機序がより強いことが示唆され、治療標的として末梢血活性化阻止・遊走阻止が有用である可能性がある。MSA-C に対する抗炎症治療は、これまでにいくつか報告があるが、ミノサイクリンによる脳内ミクログリアのみを標的とした治療は失敗に終わり、免疫グロブリン静注による非特異的免疫抑制治療が奏功したことから、末梢性炎症の抑制が重要であることが示唆される。さらに、MCP-1 の罹病期間との逆相関は、本ケモカインが代用マーカーとしても有用であることが示唆された。

## E. 結論

孤発性 SCD および MSA-C 髄液中では、遺伝性 SCD と比較し炎症性サイトカインレベルの上昇がみられた。さらに MSA-C においては髄液 MCP-1 レベルと罹病期間との逆相関傾向、橋底部前後径との相関傾向がみられたことは、疾患初期の末梢

性炎症細胞の病態形成への関与が示唆され、MSA-C に対する抗炎症治療が有用である可能性が示唆された。

**F . 健康危険情報**

なし

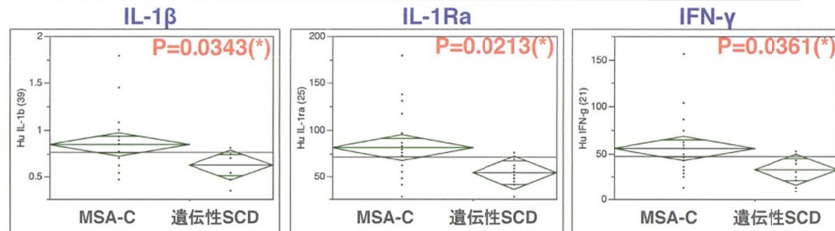
**G . 研究発表**

なし

**H . 知的財産権の出願・登録状況**

なし

MSA-Cは遺伝性SCDよりも髄液中の炎症性サイトカインレベル高値



MSA-C髄液中MCP-1(CCL2)濃度は罹病期間と逆相関し、橋前後径と相関する

