

炎症性神経疾患の鑑別における髄液中サイトカイン測定の有用性に関する研究

研究分担者 佐久間 啓 公益財団法人東京都医学総合研究所
脳発達・神経再生研究分野 副参事研究員

研究要旨

急性脳症を含む炎症性神経疾患においては炎症性サイトカインが病態に深く関与することが示唆されているが、これらを疾患得的なバイオマーカーとして活用できるかどうかは不明である。本研究では様々な炎症性神経疾患における髄液中サイトカインプロファイルを解析し、疾患毎の比較を行った。炎症性サイトカインの増加は急性脳炎とFIRES/AERRPSで最も顕著であり、またIL-6, IL-8, CXCL1, CXCL10, CXCL13は非炎症性神経疾患と比べて有意差をもって増加していた。複数の項目を同時に測定することにより、炎症性サイトカインは急性脳症等の疾患特異的バイオ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

急性脳症の多くは感染症、特にウイルス感染に伴い発症する。発症の詳細なメカニズムは未だ不明であるが、ウイルスの中枢神経系への直接浸潤は一般に認められないことから、ウイルスに対する異常な免疫反応の賦活が発症に影響すると考えられている。炎症性サイトカインは免疫反応の比較的早い段階で産生され、炎症反応を誘導することで免疫細胞の炎症局所への遊走を促す働きがある。例えば急性壊死性脳症や出血性ショック脳症症候群はサイトカインストーム型脳症とも称されるように、血脳中炎症性サイトカインの著増を特徴とする。難治頻回部分発作重積型急性脳炎においては髄液中の炎症性サイトカイン・ケモカインが著増している。さらに様々な急性脳症の発症にサイトカインまたはその受容体の遺伝子多型が関与するという報告がある。このように炎症性サイトカインは急性脳症の key molecule であり、同時に疾患のバイオマーカーとしても重要であると推定される。しかし炎症性サイトカインの増加は急性脳症のみならず他の様々な炎症性神経疾患においても認められる。そこで炎症性サイトカインを急性脳症のマーカーとして活用するためには、他疾患も含めて複数の項目を同時測定し、疾患得的なサイトカインプロファイルを明らかにする必要がある。そこで本研究では様々な炎症性神経疾患において髄液中の炎症性サイトカインを測定し、疾患毎の特徴を明らかにすることを試みた。

B．研究方法

2対象は2014～2017年に抗神経抗体解析等の目的で、共同研究機関から東京都医学総合研究所へ送付された髄液 179 検体である。疾患の内訳は急性脳炎(8)、HSES 等サイトカインストーム型脳症(3)、AESD(2)、FIRES/AERRPS(25)、ADEM(4)、脱髄性疾患(5)、MOG 抗体関連脱髄性疾患(12)、NMDAR 脳炎(13)、辺縁系脳炎(2)、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+)(14)、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(-)(23)、大脳基底核脳炎(6)、小舞蹈病(6)、橋本脳症(4)、その他炎症性神経疾患 OIND(13)、非炎症性神経疾患 NIND(39)であった。髄液中炎症性サイトカインはBead-based multiplex assay (Bio-Plex, Bio-Rad) による多項目同時解析により IL-1, IL-6, IL-8, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL13 の 7 項目を測定した。統計学的解析はKruskal-Wallis 法および Steel-Dwass post-hoc test を用い、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

本研究は東京都医学総合研究所倫理委員会の承認を得た。研究への参加にあたり患者または家族より文書による同意を取得した。

C．研究結果

A. 各種サイトカインの疾患間比較

1) IL-6

急性脳炎、FIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+)
では非炎症

性神経疾患と比較して有意に高値を示した。またHSES, ADEM, 橋本脳症でもやや高い傾向を示した。

2) IL-8

急性脳炎、FIRES/AERRPS、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+)では有意に高値を示した。またHSES, ADEM, 抗MOG抗体関連脱髄性疾患、橋本脳症でもやや高い傾向を示した。

3) CXCL1

急性脳炎、FIRES/AERRPSでは有意に高値を示した。また抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+), 橋本脳症でもやや高い傾向を示した。

4) CXCL10

急性脳炎、FIRES/AERRPS、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+)では有意に高値を示した。またADEM, 抗NMDAR脳炎、抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(-)、大脳基底核脳炎、橋本脳症でもやや高い傾向を示した。

5) CCL2

有意に高値を示した疾患はなかったが、HSES, FIRES/AERRPS、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+)でやや高い傾向を示した。

6) IL-1

いずれの疾患でも上昇はほとんど見られなかった。

7) CXCL13

FIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患では有意に高値を示した。また急性脳炎、抗NMDAR脳炎、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(-)でやや高い傾向を示した。

B. 疾患別のサイトカインプロファイル

急性脳炎、FIRES/AERRPS、抗MOG抗体関連脱髄性疾患、自己免疫性脳炎：髄液細胞増加(+), 橋本脳症では多くの炎症性サイトカインが上昇していた。

D. 考察

疾患ごとの特徴としては

- 1) 急性脳炎・FIRESでは軒並み高値を示す
- 2) 自己抗体が関与する疾患の中で、抗MOG抗体関連疾患では炎症の関与が強いが、NMDAR脳炎では弱く、自己抗体の種類によっても傾向が異なる
- 3) 自己免疫性脳炎では髄液細胞増加の有無によってプロファイルが大きく異なる
- 4) 髄液細胞増加が見られる群には急性脳炎が含まれている可能性がある
- 5) ADEM、橋本脳症でもある程度上昇が認められる
- 6) 脱髄性疾患、小舞蹈病では上昇がほとんど見られない

また測定項目ごとの特徴としては

- 1) IL-6、IL-8、CXCL1は比較的似た動態を示し、炎症の程度を反映すると考えられる

2) CXCL1はIL-6、IL-8と比べ感度がやや劣る

3) CXCL10は最も多くの疾患で変動が見られる感度の高いマーカーで、炎症に加えインターフェロンの効果も反映すると考えられる

4) CCL2上昇の意義は不明

5) IL-1 はほとんど変化が見られない

6) CXCL13は炎症性疾患に加えて自己抗体が関与する疾患において高値となる傾向がある等の傾向が明らかになった。

E. 結論

髄液中サイトカイン・ケモカインの著しい上昇は、急性脳炎およびFIRESで認められることが多い。疾患ごとにサイトカインプロファイルは異なり、複数の項目を測定することにより診断の補助としての役割が期待できる。髄液中サイトカイン・ケモカインの中では、IL-6、IL-8、CXCL10、CXCL13が優れたバイオマーカーである。感染症とそれ以外の疾患(特にFIRES)を鑑別するためのバイオマーカーの同定が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shima T, Sakuma H, Suzuki T, Kohyama K, Matsuoka T, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Effects of antiepileptic drugs on microglial properties. *Epilepsy Sisure* 2018 [in press]

Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018 [in press]

3) Omae T, Saito Y, Tsuchie H, Ohno K, Maegaki Y, Sakuma H. Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Dev* 2017;40:361-365.

4) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma H, Tada H, Takanashi JI. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. *Brain Dev.* 2017 40: 357-360.

Saika R, *Sakuma H, Noto D, Yamaguchi S, Yamamura T, Miyake S. MicroRNA-101a regulates microglial morphology and inflammation. *J Neuroinflammation.* 2017 14:109

Omata T, Kodama K, Watanabe Y, Iida Y, Furusawa Y, Takashima A, Takahashi Y, Sakuma H, Tanaka K, Fujii K, Shimojo N. Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment. *Brain Dev.* 2017;39: 448-451.

2. 学会発表

Sakuma H. Neurological complications of viral infection in children. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2017.5.11-14 (5.13), Fukuoka, Japan

佐久間啓 . てんかんとグリア細胞 . Epilepsy Expert Symposium for Pediatrician. 2017.11.11. 東京

佐久間啓 . 脳炎脳症に対する分子標的治療の可能性 : シンポジウム「脳炎脳症の治療戦略」 . 第59回日本小児神経学会学術集会 2017.6.15-17 (6.17). 大阪

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし