

免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学脳神経内科准教授  
共同研究者 毛利 尚裕<sup>1</sup>、深見 祐樹<sup>1</sup>、仁紫 了爾<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1</sup>、桑原 基<sup>2</sup>、楠 進<sup>2</sup>、  
勝野 雅央<sup>1</sup> <sup>1</sup>名古屋大学脳神経内科、<sup>2</sup>近畿大学脳神経内科

研究要旨

免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義について腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー188例について検討した。CIDPでは四大病型（typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory）のいずれにもマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗 neurofascin 155/contactin 1 抗体陽性例は typical CIDP または DADS の病型を呈し、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍紋輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。マクロファージによる脱髄像は AIDP でも過半数の例で確認できたが、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーでは1例も認めず、後者では髄鞘への IgM と補体の沈着に伴って生じた層構造の解離、すなわち widely spaced myelin (WSM) が脱髄の形成に関与していると推測された。ANCA 関連血管炎では有髄線維を囲む基底膜内に侵入して髄鞘の残渣を含んだマクロファージを認めたものの、軸索の形態は消失していたことから変性した有髄線維を貪食しているものと推測された。以上のことから、脱髄性ニューロパチーにおける伝導障害の病態には少なくとも、マクロファージを介したものと自己抗体による髄鞘の接着不全の2つがあり、病態に即した脱髄性ニューロパチーの再分類の必要性が示唆された。

A. 研究目的

近年、免疫介在性ニューロパチーにおいては自己抗体に関する研究が進んでいるが、ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）で報告されてきたマクロファージによる脱髄病変との関連は十分明らかになっていない。今回、免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義について検討した。

B. 研究方法

腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー188例。内訳はEFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした脱髄性ニューロパチー121例、ギラン・バレー症候群（AIDP）22例、本態性M蛋白血症に伴う抗myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体陽性ニューロパチー15例、ANCA関連血管炎30例。EFNS/PNSのCIDP診断基準を満たした患者では、抗neurofascin 155抗体を10例、抗contactin 1抗体を1例、抗LM1抗体を1例、抗GD1b抗体を3例に認めた。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないように配慮している。以上を念頭に作成した末梢神経疾患に関する研究計画書はすでに名古屋大学倫理委員会で審議・承認が完了している。なお、ヒトに対する末梢神経生検については通常の診療行為の一環として海外はもちろん、本邦でも従来から行なわれている。

C. 研究結果

EFNS/PNSのCIDP診断基準を満たした患者の病型別内訳はtypical CIDP 62例、distal acquired demyelinating symmetric (DADS) 22例、multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) 15例、pure sensory 17例、pure motor 4例、foal 1例であり、四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) のいずれにもマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例はtypical CIDPまたはDADSの病型を呈し、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍絞輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。抗LM1抗体陽性例の病型はtypical CIDPであり、髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像を認めた。マクロファージによる脱髄像はAIDPでも過半数の例で確認できたが、抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは1例も認めず、後者では髄鞘へのIgMと補体の沈着に伴って生じた層構造の解離、すなわちwidely spaced myelin (WSM) が脱髄の形成に関与していると推測された。抗GD1b抗体陽性例は抗MAG抗体陽性ニューロパチーと同様、IgM-M蛋白血症を伴い、DADSまたはpure sensoryの病型を呈したが、最外層のシュワン細胞質と髄鞘間の離開を認めたもののWSMはみられなかった。ANCA関連血管炎では有髄線維を囲む基底膜内に侵入して髄鞘の残渣を含んだマクロファージを認めたものの、軸索の形態は消失していたことから変性した有髄線維を貪食しているものと推測された。マクロファージは神経上膜にもみられ、肉芽腫の形成に関与していた。

#### D. 考察

免疫介在性ニューロパチーにおいてマクロファージは変性をおこした有髄線維の除去だけでなく、脱髄の形成にも直接的な役割を果たしており、脱髄性ニューロパチーにおける伝導障害の病態には少なくとも、マクロファージを介したものと自己抗体による髄鞘の接着不全の2つがあることが明らかになった。

#### E. 結論

病態に即した脱髄性ニューロパチーの再分類の必要性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic

inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci*, in press.

- 2) Koike H, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M. Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *J Neurol Sci* 421: 117305, 2021.
- 3) Koike H, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(6): 650-659, 2020.
- 4) Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol Ther* 9(2): 213-227, 2020.
- 5) Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther* 9(2): 317-333, 2020.
- 6) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci* 408: 116509, 2020.
- 7) Koike H, Katsuno M. Expanding the spectrum of transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 61(1): 3-4, 2020.
- 8) Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M. Association Between IL-5 Levels and the Clinicopathologic Features of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Neurology* 96(5): 226-229, 2021.
- 9) Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology* 94(16): e1726-e1737, 2020.

- 10) Kawagashira Y, Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Iijima M, Katsuno M, Niwa JI, Doyu M, Sobue G. Aberrant Expression of Nodal and Paranodal Molecules in Neuropathy Associated With IgM Monoclonal Gammopathy With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Antibodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 79(12): 1303-1312, 2020.
- 11) Fukami Y, Koike H, Iijima M, Hagita J, Niwa H, Nishi R, Kawagashira Y, Katsuno M. Demyelinating Neuropathy Due to Intravascular Large B-cell Lymphoma. *Intern Med* 59(3): 435-438, 2020.
- 12) Ueda M, Sekijima Y, Koike H, Yamashita T, Yoshinaga T, Ishii T, Ando Y. Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies. *J Neurol Sci* 414: 116813, 2020.
- 13) Yamashita T, Ueda M, Koike H, Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, Katsuno M, Sobue G, Zhang X, White MT, Wang JJ, Ando Y. Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study. *Neurol Clin Neurosci* 8(5): 251-260, 2020.
- 14) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M. The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging* 100: 120.e1-120.e6, 2021.
- 15) Kusama K, Nakae Y, Tada M, Higashiyama Y, Miyaji Y, Yamaura G, Kunii M, Tanaka K, Ohyama K, Koike H, Joki H, Doi H, Koyano S, Tanaka F. Hepatitis B Virus-related Vasculitic Neuropathy in an Inactive Virus Carrier Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Intern Med* 59(23): 3075-3078, 2020.
- 16) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 9(4): e17117, 2020.
- 17) 小池春樹. アミロイドーシスの超微形態. *自律神経* 57(2): 106-109, 2020.
- 18) 小池春樹. 免疫性末梢神経障害の病態とマクロファージ. *日本臨床* 78(11): 1817-1823, 2020.
- 19) 小池春樹. 非集積地の遺伝性 ATTR アミロイドーシス. *BIO Clinica* 35(6): 508-512, 2020.
- 20) 小池春樹, 勝野雅央. ギラン・バレー症候群. *救急・集中治療* 32(3): 666-671, 2020.
- 21) 小池春樹, 多発ニューロパチー. In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editor. 今日の治療指針 2021年版, 医学書院, 東京, 990-991, 2021.
- 22) 小池春樹, 自己免疫性自律神経障害. In: 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志, editor. 脳神経疾患最新の治療 2021-2023, 南江堂, 東京, 254-255, 2021.
- 23) 浅野礼, 北崎佑樹, 井川正道, 呉林秀崇, 小池春樹, 濱野忠則. 直腸肛門部悪性黒色腫の術後に両下肢の脱力をきたし免疫治療が奏効した post-surgical inflammatory neuropathy の 1 例. *臨床神経学* 60(11): 762-767, 2020.
2. 学会発表
- 1) 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学. 第 31 回日本末梢神経学会学術集会. 2020 年 9 月 11-12 日. オンライン開催
- 2) 小池春樹. 純粋自律神経不全症型のレビー小体病と免疫介在性自律神経ニューロパチー. 第 73 回日本自律神経学会総会. 2020 年 11 月 20-21 日. 千葉
- 3) 小池春樹: ギラン・バレー症候群と CIDP における新規自己抗体とミエリンの超微細構造. 第 50 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2020 年 11 月 26-28 日. 京都
- 4) Fukami Y, Iijima M, Koike H, Hashizume A, Katsuno M: Association of serum neurofilament

light chain levels with clinicopathology and NF155 autoantibodies in patients with CIDP. 2020 Peripheral Nerve Society Annual Meeting, オンライン開催, 27-30, 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。