

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）疾患活動性の高い重症筋無力症患者の胸腺ではプラズマブラストが増加している

研究分担者	和泉 唯信	徳島大学病院 脳神経内科
共同研究者	山本 遥平	徳島大学病院・高松赤十字病院 脳神経内科
	松井 尚子	徳島大学病院 脳神経内科
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

研究要旨

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, MG）は抗ACh-R抗体などの自己抗体により神経筋接合部のACh-Rが障害されることで複視や眼瞼下垂などの眼症状、全身の易疲労性や球症状などの全身症状を呈する疾患である。抗ACh-R抗体の産生には胸腺が関わっており、以前から胸腺摘出術がMG症状を安定化させることが知られているが、非胸腺腫MGの免疫プロファイルと臨床像との関連については十分に検証されていない。MG患者の疾患活動性と胸腺摘出術の意義を評価するため、MG患者の末梢血と胸腺中の濾胞性ヘルパーT細胞とプラズマブラストを解析した。その結果、濾胞性ヘルパーT細胞とプラズマブラストの活性化はMG患者胸腺内のB細胞形成や臨床像に影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, MG）は、複視や眼瞼下垂などの眼球症状、全身の易疲労性や球症状などの全身症状を呈する自己免疫疾患である。MGの治療法は確立されつつあるが、胸腺摘出術は侵襲が大きい治療法であり、全例に適応することは困難である。手術適応を血清学的に判断できるようにすることはMGの治療法確立において有用である。手術適応の有無を評価するためにMG患者の末梢血と胸腺中のプラズマブラストと濾胞性ヘルパーT細胞（Tfh細胞）を解析する。

B. 研究方法

健常者(n=16)とMG患者(n=21)の末梢血、胸腺摘出術を受けたMG患者(n=25)の胸腺と心臓血管外科(n=25)、呼吸器外科(n=12)の手術の際に胸腺摘出を受けた非MG症例の胸腺を対象とした。Ficollを用いて末梢血と胸腺から末梢単核球(PBMC)と胸腺細胞(Thymocyte)を単離し、ナイーブB細胞: CD3(-)CD19(+), CD27(-)、メモリーB細胞: CD3(-)CD19(+), CD27(+), プラズマブラスト: CD3(-)CD19(+), CD27(+), CD180(-), CD38^{high} (プラズマブラストについてはBAFF-RとCXCR5のMFIも評価)、PD-1陽性Tfh: CD3(+), CD4(+), CXCR5(+), PD-1(+), ICOS陽性Tfh: CD3(+), CD4(+), CXCR5(+), ICOS(+), Thymic

B細胞: CD19(+), B220^{high}をフローサイトメトリーで解析しコントロール群とMG群間での比較検討を行った。臨床像については、年齢、性別、罹病期間、抗ACh-R抗体価、MG-ADL、治療内容について検討した。

（倫理面への配慮）

徳島大学病院と千葉大学病院の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- 1) 健常成人とMG患者の末梢血B細胞分画とTfh細胞を比較検討したところ、MG患者の末梢血ではコントロール群と比べてナイーブB細胞、メモリーB細胞、プラズマブラストが増加していた。
- 2) MG患者の胸腺では非MGの小児・成人と比べてプラズマブラストが増加しており、プラズマブラスト中のCXCR5の発現も有意に上昇していた。Thymic B細胞はMGで増加していなかった。プラズマブラストの割合とMG-ADLに正の相関を認めた。
- 3) 胸腺摘出術前のステロイド治療MG群とステロイド未治療MG群におけるB細胞分画とTfhの比較検討では、ステロイド治療MG群ではステロイド未治療MG群と比べてTfh細胞が有意に減少していたが、プラズマブラストの割合に差を認めなかった。

D. 考察

MG患者では末梢血と胸腺共にプラズマブラストが増加しており、胸腺中のプラズマブラストの増加は病勢に関与している可能性がある。一方で胸腺由来のB細胞は増加しておらず、末梢からB細胞が胸腺に移入している可能性が高い。

E. 結論

MG 患者ではステロイド投与後も、胸腺摘出術がプラズマブラストの減少を通じて症状の安定に寄与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yohei Yamamoto et al. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6): e1087; 2021

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし