

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）マクロファージからみた免疫介在性ニューロパチーの病態と分類に関する検討

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授
共同研究者 八木覚¹、古川宗磨¹、毛利尚裕¹、深見祐樹¹、角谷真人²、海田賢一³、
勝野雅央¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²自衛隊中央病院内科、

³埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

研究要旨

腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー203例におけるマクロファージの役割について検討した。CIDP では typical CIDP と主要な variant 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。これに対して、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーと抗 neurofascin 155/contactin 1 抗体陽性ニューロパチーでは、神経伝導検査で CIDP に類似した脱髄を示唆する所見が見られたものの、マクロファージによる脱髄像は見られなかった。一方、ANCA 関連血管炎の神経伝導検査では軸索障害を示唆する所見を認め、変性した有髄線維を貪食中のマクロファージを認めた。サルコイドーシスにおいても神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見が目立ったが、伝導ブロックを18例中11例で認めた。病理学的には類上皮細胞性肉芽腫の形成に伴う神経上膜の血管閉塞と、神経内鞘への肉芽腫浸潤部位での脱髄像が見られた。以上の結果から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す場合があることが明らかになった。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接着不全の2つがあり、CIDP に関しては European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society ガイドライン 2021 における分類の妥当性が示された。

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）において重要な役割を果たすとされるマクロファージに着目した研究は少ない。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203例。内訳はCIDP 106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、抗 neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチー12例、ANCA関連血管炎30例、サルコイドーシス18例。臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。

（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

CIDPではtypical CIDPと主要なバリエーション(distal CIDP、multifocal CIDP、sensory CIDP)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。これに対して、抗MAG抗体陽性ニューロパチーと抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチーでは、神経伝導検査でCIDPに類似した脱髄を示唆する所見が見られたものの、マクロファージによる脱髄像は見られなかった。抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは、髄鞘外側への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が傍絞輪部から絞輪間部にかけて見られ、傍絞輪部髄鞘終末ループの軸索膜からの解離と、それに伴うランビエ絞輪部の開大を惹起していた。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチーでは絞輪間部は保たれていたものの、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が傍絞輪部で見られた(図)。一方、ANCA関連血管炎の神経伝導検査では軸索障害を示唆する所見を認め、変性した有髄線維を貪食中のマクロファージを認めた。サルコイドーシスにおいても神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見が目立ったが、伝導ブロックを11例で認めた。病理学的には類上皮細胞性肉芽腫の形成に伴う神経上膜の血管閉塞と、神経内鞘への肉芽腫浸潤部位での脱髄像が見られた。サルコイドーシスで認めた脱髄では、マクロファージによる髄鞘の貪食像が見られず、CIDPとは異なる脱髄機序が推測された。

D. 考察

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接着不全の2つがあり、CIDP に関してはEuropean Academy of Neurology/Peripheral Nerve Societyガイドライン2021における分類の妥当性が示された。

E. 結論

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す場合があることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M : Neutrophil extracellular traps: From antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *eBioMedicine*, in press.
- 2) Koike H, Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : A review of anti-IL-5 therapies for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Adv Ther* 40(1) : 25-40, 2023.
- 3) Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Early ultrastructural lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- versus complement-associated vasculitis. *Neuropathology* 42(5) : 420-429, 2022.
- 4) Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M : ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review. *Neurol Ther* 11(1) : 21-38, 2022.
- 5) Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: An ultrastructural study. *Allergol Int* 71(3) : 373-382, 2022.
- 6) Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Dosage effects of PMP22 on nonmyelinating Schwann cells in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 32(6) : 503-511, 2022.
- 7) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators (including Koike H) : Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 30(1) : 18-26, 2023.
- 8) Ohyama K, Koike H, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M : A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med*, in press.
- 9) Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N : A Case of Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med*, in press.
- 10) Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y : Neurogenic intermittent claudication

- caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. *Eur Spine J*, in press.
- 11) Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M : Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol* 9(10) : 1602-1615, 2022.
 - 12) Noda S, Murakami A, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Yamada S, Iida M, Koike H, Kuru S, Katsuno M : Clinical implication of denervation in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 439 : 120317, 2022.
 - 13) Fukami Y, Koike H, Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M : Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 66(2) : 175-182, 2022.
 - 14) Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsunashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, Miyashita A, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Ikeuchi T; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M : Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv* 8(21) : eabm5029, 2022.
 - 15) Hsueh HW, Chao CC, Chang K, Jeng YM, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST : Unique Phenotypes With Corresponding Pathology in Late-Onset Hereditary Transthyretin Amyloidosis of A97S vs. V30M. *Front Aging Neurosci* 13 : 786322, 2022.
 - 16) Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N : Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1) : 114-119, 2022.
2. 学会発表
 - 1) 小池春樹. 眼で見て理解する末梢神経疾患の病態と治療戦略. 第 8 回日本筋学会. 2022 年 8 月 6 日. 東京.
 - 2) 小池春樹. 目で見て理解する、しびれの病態と治療戦略. 日本内科学会第 248 回東海地方会第 84 回東海支部生涯教育講演会. 2022 年 10 月 9 日. 浜松.
 - 3) 小池春樹. 現代の視点から見た末梢神経病理学. 第 33 回日本末梢神経学会学術集会. 2022 年 9 月 9-10 日. 東京.
- 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。