

ME/CFSにおける抗自律神経受容体抗体の検討

研究分担者：佐藤和貴郎 国立研究開発法人 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

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）のバイオマーカーによる診断は確立していない。抗自律神経受容体抗体は診断バイオマーカー候補である。NCNP通院中のME/CFS患者末梢血を用いて、これら自己抗体を評価し、B細胞亜分画との関連について検討した。その結果、海外からの報告と一致して、44%の患者においていずれかの自己抗体が陽性となることがわかった。感度・特異度に優れる評価系の開発も重要であり、Cell based assayの重要な開発を進めている。

A. 研究目的

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）は、多くは感染症様症状を経て発症し、強い倦怠感に加え多様な神経機能異常や「労作後の消耗」を特徴とし、WHOで神経系疾患（ICD-11 8E49）と分類されている。しかし客観的診断基準が確立していないため、診療・研究・治療開発が立ち遅れている。近年、発症機序に関連する生物学的変化を評価するバイオマーカーの研究が世界で急速に進んでいる。例えばScheibenbogenらによる、ME/CFS患者40%程度で抗自律神経受容体抗体（ $\beta 2$ および $\beta 1$ adrenergic receptor に対する自己抗体）が検出されるという報告については、NCNPのAMED研究によって日本人患者でも同様の結果が確認された（Fuji et al. J Neuroimaging 2020）。

本研究の目的はME/CFSの客観的診断に有用なバイオマーカーを開発することである。

B. 研究方法

NCNP病院を受診し、カナダ基準を満たすME/CFS患者および疾患コントロール、健常対照者の末梢血を採取し、リンパ球解析および抗自律神経受容体抗体測定を実施した。自己抗体測定はCelltrend社に依頼し、ELISAにて実施した。感度・特異度に優れるCell Based Assayによる測定系を確立するため、ベクター作成、CHO細胞への発現等を進めた。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り、NCNP倫理委員会にて承認を得て研究を実施した。

C. 結果

ME/CFS症例254例（男/女=60/194名：年齢37歳±12.7歳）のME/CFS患者について、リンパ球亜分画解析および抗 $\beta 1/\beta 2$ アドレナリン受容体抗体及び抗M3/M4 アセチルコリン受容体抗体測定を実施した。患者の平均罹病期間は8.6年（中央値5年）、重症度P S（performance status）は中央値6であった。抗 $\beta 1/\beta 2/M3/M4$ 抗体それぞれについて、24%/29%/28%/28%が抗体陽性であり、全体の44%でいずれかの自己抗体が陽性であった。4種の抗体価間には有意な相関関係を認めた。B細胞亜分画との関連については、抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体抗体とmemory B細胞頻度間に有意な負の相関を認めた。抗体産生細胞であるPlasmablast頻度は15%で健常者群より増加していた。しかし、同細胞の頻度と抗体価の相関は認めなかった。Cell Based Assayの開発については、CHO細胞への発現を確認するところまで進められた。

D. 考察

本邦のME/CFS患者においてもドイツの報告と同様、約40%の患者で抗自律神経受容体抗体が陽性となり、再現性が得られた。しかし対照群においても一部の症例で陽性となることや再現性が必ずしも得られない点が問題である。新たな解析手法の開発も進める必要がある。

E. 結論

ME/CFS患者の半数近くで抗自律神経受容体抗体が陽性となることを確認した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 佐藤和貴郎, 山村 隆. 免疫性疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CF S). In: 鈴木典宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川義昭編 Annual Review 神経2022. 東京, 中外医学社, pp240-249, 2022
2. 佐藤和貴郎. 複数の医療機関を経て受診した筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群. 診断と治療そして研究 特集次の一手—神経筋疾患難治例をどのように治療するか, BRAIN and NE RVE, 東京, 医学書院, 74(5): 652-659, 2022.
3. 佐藤和貴郎. 慢性疼痛と筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群. 特集慢性疼痛, BRAIN and NE RVE, 東京, 医学書院, 75(3): 217-225, 2022.

2. 学会発表

1. Wakiro Sato. The Neuroimmunology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). The 3rd Asia-pacific school of neuroimmunology, Sydney, Feb .14, 2023.
2. Wakiro Sato, T Yamamura. Immune-related profiles of long COVID patients in the Japanese population. IACFS/ME's 15th Medical Scientific Conference. Web. Jul.30, 2022.
3. Midori Horiuchi, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Hiroaki Masuoka, Wataru Suda, Takashi Yamamura. Dysbiosis in the gut microbiome accompanies skewed immunological and clinical parameters in patients with ME/CFS. IACFS/ME's 15th Medical Scientific Conference 2022, Web. Jul.30, 2022.
4. 佐藤和貴郎. 「コロナ診療の最前線—神経救急・集中治療から神経後遺症まで」ブレインフォグ シンポジウム. 第36回日本神経救急学会学術集会, 川口市, 6.25, 2022
5. 佐藤和貴郎. 神経免疫疾患としての筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS). 第24回日本神経消化器病学会, 旭川市, 9.9, 2022
6. 大平雅之, 高尾昌樹, 佐野輝典, 瀬川和彦, 富田吉敏, 佐藤和貴郎, 水澤英洋. COVID-19

後神経症候群 シンポジウム SARS-CoV-2 の神経病原性と関連する神経疾患. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島市, 10.14, 2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし