

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）MOG 抗体関連疾患における髄液 IL-6 と臨床パラメーターの検討-

研究分担者 鶴沢顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 森雅裕、栢田大生、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

MOG抗体関連疾患（MOGAD）は中枢神経の炎症性脱髄疾患であり、小児例を中心に髄液IL-6上昇の報告は散見されるものの、臨床パラメーターなどとの関連を詳細に解析した研究は少ない。そこで、本研究では、MOGAD成人患者における髄液IL-6濃度の測定と病態への関与を検討した。MOGADでは髄液IL-6が有意に上昇しており、治療によって正常レベルに低下していた。また、髄液IL-6濃度は髄液細胞数と有意に相関し、大脳病変を有する患者群で高く、EDSSの改善度とも関連する傾向がみられた。血清濃度と比較すると髄液濃度がより高く、中枢産生が示唆された。髄液IL-6はMOGADの病態、特に中枢神経の炎症において重要な役割を果たしている可能性があり、病勢バイオマーカーひいては治療ターゲットとなる可能性がある。

A. 研究目的

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体関連疾患 (MOGAD) は、中枢神経の炎症性脱髄疾患である。これまで小児例を中心にMOGAD における髄液IL-6上昇の報告が散見されるが、臨床パラメーターなどとの関連を詳細に解析した研究は少ない。そこで、本研究では、MOGAD 成人患者における髄液IL-6と病態への関与を検討した。

B. 研究方法

34例のMOGAD 患者からの急性期治療前の髄液44検体と、疾患対照として、45例のアクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害 (AQP4Ab+NMOSD)患者からの急性期治療前の髄液65検体、76例の多発性硬化症患者からの急性期治療前の髄液検体107検体、さらに非炎症性疾患として神経変性疾患患者45例からの髄液45検体を収集し、髄液IL-6濃度をECLIA法で測定した。さらにMOGADにおける髄液所見、attack時の病変部位、急性期前後の変化、重症度（EDSS）、次回再発までの期間などの臨床パラメーターと髄液IL-6濃度との相関も検討した。

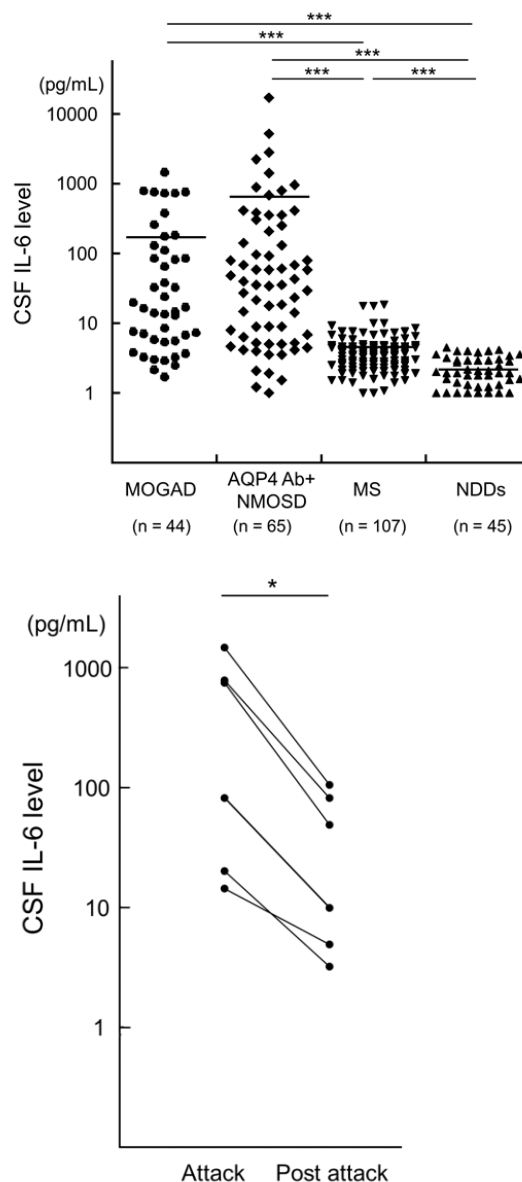
（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者からインフォームド・コンセントを

取得して実施された。

C. 研究結果

MOGAD患者の髄液IL-6濃度(162.1 ± 312.0 pg/ml)はAQP4Ab+NMOSD患者(557.0 ± 2206.5 pg/ml, $p = 0.3096$)と同様で、多発性硬化症患者(4.2 ± 3.1 pg/ml, $p < 0.0001$)、神経変性疾患患者(2.2 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.0001$)より有意に上昇しており、急性期後には低下していた($p = 0.0313$)。髄液IL-6濃度は髄液細胞数と有意に相関しており($r_s = 0.5987$, $p < 0.0001$)、attack時の病変が大脳の症例の方が脊髄の症例より高かった(305.6 ± 464.6 vs. 96.8 ± 254.7 , $p = 0.0151$)。また、髄液IL-6濃度高値群(≥ 16.9 pg/ml)は低値群(< 16.9 pg/ml)と比較して、EDSSの改善度(Δ EDSS)が有意に小さく(1.8 ± 1.9 vs. 2.7 ± 1.7 , $p = 0.0431$)、attackからの回復が不良であることが示された。血清と髄液が同時に採取できた40検体で検討すると、血清IL-6濃度(5.7 ± 12.0 pg/ml)は髄液IL-6濃度(140.7 ± 298.1 pg/ml)と相関していたが($r_s = 0.4892$, $p = 0.0016$)、髄液濃度が有意に高値であり($p < 0.0001$)、IL-6の中枢神経産生が示唆された。



図：MOGAD における髄液 IL-6 濃度

D. 考察

IL-6はT細胞やB細胞の活性化作用を有し、AQP4Ab+NMOSDでは血液脳関門破綻やアストロサイト障害などとの関連も報告されている。これまで成人MOGADを主体とした髄液IL-6の報告や、臨床パラメーターとの詳細な関連を解析した報告はなかった。MOG抗体産生や血液脳関門破綻とIL-6の関連についてはさらなる解析が必要と考えられるが、本研究結果によって髄液IL-6がMOGAD病態に強く関連しており、IL-6が将来的なMOGADの治療ターゲットになりうることを示唆された。

E. 結論

髄液 IL-6 は MOGAD の病態、特に中枢神経の炎症において重要な役割を果たしている可能性がある。

F. 研究危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uzawa A, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Handa H, Ogaya E, Ozawa Y, Masuda H, Mori M, Kuwabara S. Markedly upregulated serum semaphorin 4A as a novel activity marker of myasthenia gravis. *Scand J Immunol.* 2024;99(5):e13360.
- 2) Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Apr 4. in press
- 3) Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract.* 2024;14(3):e200276.
- 4) Uzawa A, Mori M, Masuda H, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, Kuwabara S. Long-term disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective analysis of 101 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024 in press
- 5) Yasuda M, Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol.* 2023;385:578241.
- 6) Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Serum cytokine profiles in myasthenia gravis with anti-muscle-specific kinase antibodies. *J Neuroimmunol.* 2023;384:578205.
- 7) Ozawa Y, Uzawa A, Onishi Y, Yasuda M, Kojima Y, Kuwabara S. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve.* 2023;68(5):798-804.

8) Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoki R, Hirano Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); Kuwabara S. Higher longitudinal brain white matter atrophy rate in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD compared with healthy controls. *Sci Rep.* 2023;13(1):12631.

9) Murakami E, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Ozawa Y, Akamine H, Kawamoto M, Shiko Y, Kawasaki Y, Kuwabara S. Effects of BL 23 (Shenshu) acupuncture on serum cytokine levels in healthy adults: A randomized double-blind sham-controlled phase 1 study. *J Neuroimmunol.* 2023;382:578165.

10) Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler.* 2023;29(4-5):530-539.

2. 学会発表

- 1) Akiyuki Uzawa, et al. E#Long-term safety and efficacy of efgartigimod in patients with gMG: interim results from ADAPT-SC+, 第64回日本神経学会学術大会, 2023年5月31日, 千葉
- 2) Akiyuki Uzawa, et al. Dose Selection and Clinical Development of Efgartigimod PH20 SC in Generalized Myasthenia Gravis. 第35回 日本神経免疫学会学術大会, 2023.9.13, 東京
- 3) Akiyuki Uzawa, et al. Early fast acting treatments in patients with myasthenia gravis: An insurance claims database study, 第41回 日本神経治療学会学術大会, 2023.11.5, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし