

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群のバイオマーカーの探索

研究分担者：佐藤和貴郎：国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
研究協力者：佐藤典子, 木村有喜男：同病院放射線診療部,
Ben.Raveney, 天野永一郎, 大木伸司, 山村 隆, 山口広美, 竹脇大貴, 堀内碧：以上同神経研究所免疫研究部

研究要旨

診断困難なME/CFSのバイオマーカー探索を目的として膠原病の病態への関与が示唆される自己免疫関連リンパ球について評価した。その結果、一部の患者でのPlasmablastの増加やNRP1+ヘルパーT細胞の増加などの知見を認め、ME/CFSでは、自己免疫病態と関連するリンパ球の異常を認めることが明らかとなった。

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。この状況を打開するため、診断バイオマーカーの必要性は高い。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（Fujii et al. J Neuroimaging 2020）。

本研究の目的は近年のME/CFSの免疫病態や脳画像異常に関する知見を踏まえ、患者血液を用いた診断バイオマーカーを探索することである。

B. 研究方法

NCNP 病院通院中のカナダ基準を満たすME/CFS患者を対象とし、年齢/性別をマッチさせた健常者と比較した。以下の評価項目について検討した。臨床情報（重症度や抑うつ・痛み・睡眠障害等のスコア）、頭部MRI画像（T1/T2/FRAIR/DTI）、末梢血リンパ球解析（フローサイトメーターによる解析）、自己抗体（抗自律神経受容体抗体：Celltrend社）。

（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実施した。

C. 研究結果

B細胞亜分画解析の結果、一部の患者で抗体産生細胞であるPlasmablastの増加、その前駆細胞でSLEにおける病原性細胞として報告されているIgG-CD27-CD11c+陽性B細胞の一部患者における増加、同細胞と抗自律神経受容体抗体（抗 $\beta 1$ -adr-R/ $\beta 2$ -adr-R/M3-Ach-R/M4-Ach-R-Abs）の間に弱い相関関係を認めた。ヘルパーT細胞の亜分画解析の結果、患者群におけるTEM (effector memory T cells)の増加および、NRP-1陽性Th細胞の増加を認めた。また、抗自律神経受容体抗体と頭部MRIの右弁蓋部の異常の関連を見出し、自己抗体と脳障害との関連が示唆された（Kimura, Sato et al. J of Neuroimaging, 2023）。

D. 考察

候補となるバイオマーカーが変動することや、リンパ球測定は専用の機器を必要とするため多施設での検証に不向きである点が障壁となっている。多施設での検証が可能なバイオマーカー候補として、現時点では抗自律神経受容体抗体が有力である。その理由は、保存血清で実施できること、ドイツ・スウェーデン・本邦の患者における知見があること、頭部MRI画像との関連を認め、病態との関連に関する知見が得られていることである。

E. 結論

ME/CFS における自己免疫病態と深く関連するリンパ球の異常をあきらかにしたが、汎用性のあるバイオマーカーの開発が必要である。バイオマーカーの開発が必要である。リンパ球の異常をあきらかにしたが、汎用性のあるバイオマーカーの開発が必要である。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Amano, E., Sato, W., Kimura, Y., Kimura, A., Lin, Y., Okamoto, T., ... & Yamamura, T. (2024). CD11c high B Cell Expansion Is Associated With Severity and Brain Atrophy in Neuromyelitis Optica. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 11(2), e200206.
2. Jin-Seok Lee, W Sato, CG Son. Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews* 103484-103484 2023/11/26
3. Kimura, Y., Sato, W., Maikusa, N., Ota, M., Shigemoto, Y., Chiba, E., ... & Sato, N. (2023). Free - water - corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Neuroimaging*. 33(5) 845-851 2023/5/27

[書籍]

1. 佐藤和貴郎 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群：免疫性神経疾患としてみる 特集1 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群 脳神経内科, 99(5): 1-7, 2023
2. 佐藤和貴郎 ME/CFS と Long COVID の共通する病態機序 難病と在宅ケア p53-56, Vol.29 No.10 2024.1

2. 学会発表

(1)特別講演、シンポジウム

1. 佐藤和貴郎 特別講演「神経免疫学から見た ME/CFS 一病態理解から治療へ。」第 19 回日本疲労学会総会・学術集会 2023 年 6 月 25 日
2. 佐藤和貴郎 シンポジウム 2 ME/CFS 診療の拠点と連携—取り組みと経験— 第 19 回日本疲労学会総会・学術集会 2023 年 6 月 25 日

3. 佐藤和貴郎 シンポジウム COVID-19 罹患後症状 「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群と Long COVID の共通する病態機序」第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 1 日

4. Wakiro Sato. The Neuroimmunology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). 6th Chronic Fatigue Syndrome International Symposium Daejeon, Korea, 2023, 2023 年 11 月 12 日

(2)一般学会

1. Wakiro Sato, Ben J Raveney, Eiichiro Amano, Shinji Oki, Takashi Yamamura. B and T cell abnormalities with anti-GPCR antibody production in ME/CFS and long COVID. IACFS/ME 2023, 2023/Jul/28
2. Ben JE Raveney, Shinji Oki, Wakiro Sato and Takashi Yamamura. Siponimod treatment in chronic neuroinflammation: investigation of its effects on pathogenic Th cell populations. ISNI, Quebec, 22nd August 2023
3. Ben JE Raveney, Shohei Hori, Wakiro Sato, and Shinji Oki, and Takashi Yamamura. Pathogenic autoreactive Th cells in autoimmune neuroinflammation are identified by expression of Neuropilin-1 (NRP1). FOCIS, Boston, 21st June 2023
4. 佐藤和貴郎、天野永一郎、B Raveney、大木伸司、山村 隆 慢性疲労症候群と long COVID における抗 GPCR 抗体および自己免疫関連リンパ球の特徴 第 51 回日本臨床免疫学会総会 2023 年 10 月 6 日
5. 堀内 碧、佐藤和貴郎、竹脇大貴、増岡弘晃、須田 互、山村 隆 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群における腸内細菌の異常と臨床的・免疫学的特徴 第 25 回日本神経消化器病学会 2023 年 9 月 29 日
6. 佐藤和貴郎 慢性疲労症候群および long COVID 患者末梢血における抗 GPCR 抗体と自己免疫関連リンパ球の特徴 第 35 回日本神経免疫学会総会 2023 年 9 月 13 日
7. Ben JE Raveney, Atsuko Kimura, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Atsuko Katsumoto, Reiko Saika, Wakiro Sato, Shinji Oki and Takashi Yamamura. Neuropilin-1 (NRP1): a marker for self-reactive Th cells in autoimmune neuroinflammation. 第 35 回日本神経免疫学会総会 2023 年 9 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし