

令和元年5月30日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09695

研究課題名(和文) アセチルコリン受容体にフォーカスした自己免疫性自律神経節障害の多様性の解明

研究課題名(英文) heterogeneity and continuum of clinical features in autoimmune autonomic ganglionopathy

研究代表者

中根 俊成 (Nakane, Shunya)

熊本大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：70398022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は2012年にルシフェラーゼ免疫沈降による抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体測定系を樹立し、汎自律神経障害をきたす自己免疫性自律神経節障害(AAG)の調査を開始した。近年は限定的な自律神経症状を呈した抗体陽性症例、自律神経外症状を伴った抗体陽性症例などAAGの臨床的多様性を見出しつつある。自律神経障害としては起立不耐を83%の症例で認めた。他に下部消化管障害、排尿障害を高頻度に認めた。自律神経系外症状としては感覚障害は45%、中枢神経症状は33%、内分泌障害は15%でみられた。併存疾患として腫瘍を10%、自己免疫疾患を30%で認めた。急性期から慢性期に及ぶ複合的免疫治療の有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫性自律神経節障害は自律神経系が免疫異常の標的となる比較的新しい疾患概念である。本症では抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体は病原性自己抗体として病態の鍵となる役割を果たす。我々は2012年にこの自己抗体測定を本邦で初めて可能とし、日本における自己免疫性自律神経節障害症例の調査に努めてきた。本症は自律神経系外の症候(中枢神経系障害、感覚障害、内分泌障害)や併存症(膠原病など)、小児症例が存在することが判ってきた。この「多様性」が本症の診断しにくさ、難治化につながっていることがわかった。また慢性疲労症候群など本症と類似の症候を呈する疾患群との異同の解明も今後の研究上の重要な課題である。

研究成果の概要(英文)：The clinical associations of autonomic acetylcholine receptor (gAChR) have not yet been described fully. It is not known whether central nervous system (CNS) involvement and endocrine disorders are the extra-autonomic features of autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG), or whether it is related to circulating anti-gAChR antibodies (Abs). We identified prospectively 179 Abs-positive AAG patients in Japan. Luciferase immunoprecipitation systems were conducted to detect anti-gAChR Abs. Patients with AAG demonstrated widespread autonomic dysfunction. In particular, orthostatic hypotension and lower gastrointestinal tract dysfunction were frequently observed. Seropositive AAG patients showed a range of clinical features including CNS involvement (33%), endocrine disorders (15%), other autoimmune disease (30%), and tumors (10%). And most showed marked improvement in the clinical status and the levels of anti-gAChR Abs with immunotherapies.

研究分野：神経内科学

キーワード：自己免疫性自律神経節障害 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

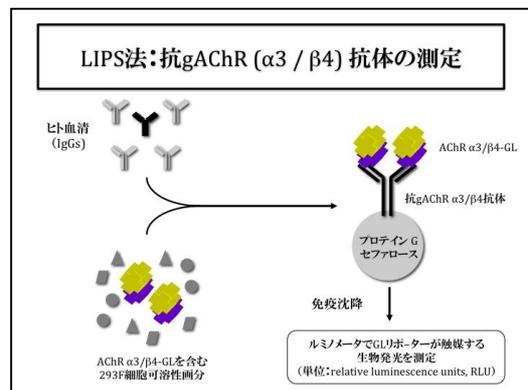
ニコチン作動性アセチルコリン受容体(nAChR)は多種多様なサブユニットで構成され、中枢・末梢神経系に広範に存在する。これまでに nAChR に対する自己抗体によって発症する神経疾患としては重症筋無力症 (MG) と自己免疫性自律神経節障害 (AAG) のふたつがある。前者では nAChR α 1 サブユニット、後者では nAChR α 3/ β 4 サブユニット (両方もしくはいずれか) に対する自己抗体が産生され、これらは患者血清中で検出される。病態において主要な役割を果たす自己抗体であることが報告されており、MG では筋力低下、筋の易疲労性、AAG では自律神経症状、と各々の nAChR サブユニットの局在に応じた臨床症状を来す。我々はこれまでの3年間、本邦で初めてとなる「nAChR α 3/ β 4 サブユニットに対する自己抗体の検出系」を確立した。全国からの本抗体測定依頼に応える態勢を整備し、2012年1月より測定を開始し、その後、熊本大学医学部附属病院においても抗体測定センターを設立した。現在までに約900の血清検体の送付を受け、正確な測定を行い、本症の診断・病態解析に寄与してきた。検出系確立と検体集積が軌道に乗った時点で AAG 症例の臨床像の解析を行い、日本において AAG と診断された症例の48%で本抗体陽性であることが判明した。

2. 研究の目的

nAChR に対する自己抗体が介在する AAG の多様な臨床病態を明らかにする。

3. 研究の方法

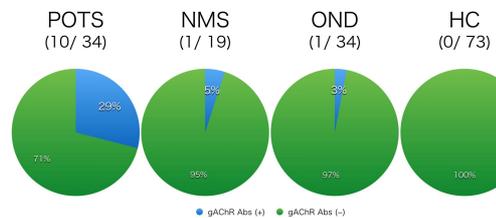
なぜ AAG 以外の神経疾患にて本抗体陽性症例が存在するのか、本抗体陽性症例では同時に高率に中枢神経症状、感覚障害、内分泌障害を来すのはなぜか、を解明するためにその臨床研究、基礎研究を行った。本症では抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体が病態の鍵となるが、我々は2011年にその測定系を国内で初めて樹立し、2012年より全国からの測定依頼に応える態勢を整えている。抗 gAChR 抗体陽性 AAG の臨床神経学的解析、検査所見や免疫治療への反応性を解析し、AAG の臨床的多様性の解明を試みた。また AAG の限局型として知られる体位性頻脈症候群 (POTS)、自己免疫性消化管運動障害などについてもその抗体陽性頻度の確認と臨床像解析を行った。動物モデル作製も試み、gAChR α 3 ペプチドによるマウス能動免疫モデルの作製に取りかかっている。



4. 研究成果

抗 gAChR 抗体陽性 AAG 179 症例の 1) 抗 gAChR 抗体プロファイル、2) 臨床像、3) 各自律神経障害の頻度、4) 自律神経系外症状の頻度、5) 自律神経機能検査異常の頻度、6) 免疫治療の効果、における調査結果は下記の通りである。1) プロファイル: 3 サブユニットに対してのみ抗体陽性が 59% と最多であった。2) 臨床像: 発症年齢は平均 59 歳、性差としては男性: 女性 = 1.5 : 1、臨床経過としては 74% が慢性であった。3) 自律神経障害: 起立不耐を 83% の症例で認めた。他に下部消化管障害、排尿障害を高頻度に認めた。4) 自律神経系外症状: 感覚障害は 45%、中枢神経症状は 33%、内分泌障害は 15% でみられた。併存疾患として腫瘍を 10%、自己免疫疾患を 30% で認めた。5) 自律神経機能検査異常: CVRR 異常は 73%、MIBG 心筋シンチにおける H/M 比低下は 79% でみられた。6) 免疫治療: 急性期から慢性期に及ぶ複合的免疫治療の有効性が示された。

また本邦の POTS 患者における自律神経障害と抗 gAChR 抗体の陽性頻度を明らかにした。抗 gAChR 抗体陽性 POTS 症例の臨床的特徴を明らかにするために起立不耐症状を呈した 53 症例 (POTS 34 症例、神経調節性失神 19 症例) の調査を行った。抗 gAChR 抗体陽性頻度は POTS で 29%、神経調節性失神では 5% であった。そして抗 gAChR 抗体陽性 POTS 症例は 1) 調査時年齢、発症年齢が高い傾向、2) 瞳孔異常と下部消化管障害が高頻度、3) 他の自己免疫疾患合併あるいは各種自己抗体の陽性が高頻度、であることを見出した。一部の POTS 症例における自己免疫機序の介在を推測し、抗 gAChR 抗体の病態における役割について検討を進めているところである。AAG の能動免疫モデルの新規作製においては方法論を確立し、体重増加不良や血圧・脈拍の不安定などを確認している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

1. Mizutani H, Nakane S, Ikeda T, Nakamura H, Takamatsu K, Makino K, Tawara N, Mukaino A, Watari M, Matsui H, Mukasa A, Ando Y. CSF TACI and BAFF levels in patients with primary CNS lymphoma as novel diagnostic biomarkers. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:1611-1616. <査読あり>
2. Takamatsu K, Nakane S, Suzuki S, Kosaka T, Fukushima S, Kimura T, Miyashita A, Mukaino A, Yamakawa S, Watanabe K, Jinnin M, Komohara Y, Ihn H, Ando Y. Immune checkpoint inhibitors in the onset of myasthenia gravis with hyperCKemia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:1421-1427. <査読あり>
3. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, Watari M, Maeda Y, Yamakawa M, Nakahara K, Takamatsu K, Matsuo H, Ando Y. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* (3.7) 18: 953-965, 2018. <査読あり>
4. Mukaino A, Minami H, Isomoto H, Hamamoto H, Ihara E, Maeda Y, Higuchi O, Okanishi T, Kokudo Y, Deguchi K, Sasaki F, Ueki T, Murata KY, Yoshida T, Kinjo M, Ogawa Y, Ido A, Matsuo H, Nakao K, Nakane S. Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders. *J Gastroenterol.* 2018 [Epub ahead of print]. <査読あり>
5. Watari M, Nakane S, Mukaino A, Nakajima M, Mori Y, Maeda Y, Masuda T, Takamatsu K, Kouzaki Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:486-492. <査読あり>
6. Nakane S*, Mukaino A, Maeda Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:367-8. <査読あり>
7. 中根俊成, 安東由喜雄. 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体と自己免疫性自律神経節障害. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩.* 2018;70:383-393. <査読なし>
8. 中根俊成, 安東由喜雄. 免疫系と自律神経系のインターフェース. *日本臨床免疫学会雑誌* 2017;40:352-360. <査読なし>
9. 中根俊成, 安東由喜雄. アセチルコリン受容体に対する自己抗体と脳炎・脳症. *日本内科学会雑誌* 2017;106:1571-8. <査読なし>

〔学会発表〕(計18件)

1. Nakane S, Mukaino I, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Heterogeneity and continuum of clinical features in autoimmune autonomic ganglionopathy: A nationwide study in Japan. 68th American Academy of Neurology, Annual Meeting, Apr 20, 2016
2. Nakane S, Mukaino I, Higuchi O, Maeda Y, Takamatsu K, Watari M, Kosaka T, Matsuo H, Ando Y. Ganglionic acetylcholine receptor antibodies in autoimmune autonomic ganglionopathy: Characteristics, clinical features, and outcomes. XXIII World Congress of Neurology, Sep 18, 2017
3. Nakane S, Ando Y. Anti ganglionic AChR antibodies in POTS and AAG. Dysautonomia International 6th Annual Conference (アメリカ合衆国テネシー州ナッシュビル, 平成30年6月23日)
4. Nakane S, Ando Y. Autoimmune encephalitis: Experiences in Japan. Annual meeting of Korean Encephalitis and Neuroinflammation Society (大韓民国ソウル, 平成30年10月20日)
5. Nakane S, Ando Y. The ganglionic AChR autoantibodies in autoimmune autonomic ganglionopathy: An update on diagnosis and treatment. Annual meeting of Korean Encephalitis and Neuroinflammation Society (大韓民国ソウル, 平成30年10月20日)
6. 中根俊成, 安東由喜雄. シェーグレン症候群の神経病変. 第60回日本リウマチ学会シンポジウム「シェーグレン症候群の腺外病変」, Apr 22, 2016, 横浜
7. 中根俊成, 安東由喜雄. 自己免疫性自律神経節障害を考える. そして治療する. 第57回日本神経学会ランチョンセミナー, May 20, 2016, 神戸
8. 中根俊成, 安東由喜雄. 自律神経障害と自己抗体のインターフェース. 第69回日本自律神経学会教育講演, Nov 11, 2016, 熊本
9. 中根俊成, 安東由喜雄. アセチルコリン受容体とそれに対する自己抗体に焦点づけた臨床研究. 第56回日本臨床化学会シンポジウム「神経と臨床化学」, Dec 3, 2016, 熊本
10. 中根俊成, 安東由喜雄. 免疫異常が介在する自律神経ニューロパシー. 第28回日本末梢神経学会学術集会, Aug 25, 2017, 名古屋
11. 中根俊成, 安東由喜雄. Anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies and immune-mediated neuropathies in Japan. 第70回日本自律神経学会総会, Aug 31, 2017, 名古屋
12. 中根俊成, 安東由喜雄. 重症筋無力症, その後. 第29回日本神経免疫学会学術集会, Oct 6, 2017, 札幌
13. 中根俊成, 安東由喜雄. 自己免疫性自律神経節障害 Autoimmune autonomic

- ganglionopathy . 第 35 回日本神経治療学会総会マラソンレクチャー , Nov 17 , 2017 ,
さいたま
14. 中根俊成 , 安東由喜雄 . アセチルコリン受容体に対する抗体と中枢神経障害 . 第 50
回日本神経学会学術大会 , May 23 , 2018 , 札幌市
 15. 中根俊成 , 安東由喜雄 . 自己免疫性自律神経節障害 . 第 29 回日本末梢神経学会学術
集会 , Sep 8 , 2018 , 下関市
 16. 中根俊成 , 安東由喜雄 . 体位性頻脈症候群の自己免疫基盤 . 第 71 回日本自律神経学
会総会 , Oct 26 , 2018 , さいたま市
 17. 中根俊成 , 安東由喜雄 . 自己抗体から考える重症筋無力症診療のパスpekティブ .
第 153 回日本神経学会東海北陸地方会 , Mar 2 , 2019 , 名古屋市
 18. 中根俊成 , 向野晃弘 , 渡利茉里 , 樋口理 , 山川誠 , 前田泰宏 , 高松孝太郎 , 松尾秀徳 ,
安東由喜雄 . 日本における自己免疫性自律神経節障害 179 症例の包括的検討 : 臨床症
状・検査所見・治療 . 第 30 回日本神経免疫学会学術集会 , Sep 20 , 2018 , 郡山市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

熊本大学 脳神経内科 : <http://kumadai-neurology.com>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 樋口 理

ローマ字氏名 : Higuchi Osamu

所属研究機関名 : 国立病院機構長崎川棚医療センター

部局名 : 臨床研究部

職名 : 室長

研究者番号 (8 桁) : 50361720

(2)研究協力者

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。