

令和元年6月10日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19515

研究課題名(和文) 免疫異常が鍵を握る自律神経疾患における新規自己抗体の探索と病態解明

研究課題名(英文) Study of the pathogenicity of the ganglionic acetylcholine receptor antibodies in autoimmune autonomic ganglionopathy

研究代表者

向野 晃弘 (Mukaino, Akihiro)

熊本大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：50754173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗自律神経節アセチルコリン受容体(gAChR)抗体陽性自己免疫性自律神経節障害には本邦においてアカラシア、麻痺性イレウス、慢性偽性腸閉塞症(CIPO)などの重篤な消化管運動障害を来す症例があることがわかってきた。自己免疫性消化管運動障害として米国で提唱された概念で、抗体介在性の自己免疫疾患で抗gAChR抗体も含まれる。食道アカラシア、CIPO症例の臨床評価を行い、血清を収集して抗gAChR抗体測定を行ったところ、アカラシアでは21.4%、CIPOでは50%が本抗体陽性であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道アカラシアと慢性偽性腸閉塞症の症例も多くは自律神経障害を有することが判明した。これは自己免疫性消化管運動障害と抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体に関する本邦における初めての研究で、これをJournal of Gastroenterology誌に論文として報告し、国内複数の学会で発表した。第28回日本神経免疫学会学術集会ではYoung neuroimmunologist Awardを受賞した。

研究成果の概要(英文)：During analysis of clinical features of seropositive autoimmune autonomic ganglionopathy, we detected severe gastrointestinal dysmotility cases including achalasia, paralytic ileus, and chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). Autoimmune gastrointestinal dysmotility (AGID) is the entity proposed in 2008 in United States and it is the antibody-mediated disorder including anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibody. We performed clinical analysis of esophageal achalasia and CIPO, obtained these serums, measured anti-gAChR antibody, and found that 21.4% of achalasia and 50% of CIPO were seropositive.

研究分野：神経免疫学、自律神経学

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 自己免疫性消化管運動障害

## 1. 研究開始当初の背景

近年、新たな疾患単位として自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG) では、抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor, gAChR) 抗体がその約半数で陽性となることが判明しているが、半数以上に上る本抗体陰性症例 (seronegative AAG) の病態は不明である。我々は2012年に本邦初の抗 gAChR 抗体測定系をルシフェラーゼ免疫沈降 (luciferase immunoprecipitation systems, LIPS) により樹立し、国内諸施設から多くの測定依頼を受け、本症患者が予想以上に多いことや自律神経障害と病態との関係を明らかにしてきた (Nakane et al. *PLoS ONE*, 2015)。しかし、本抗体陽性症例同様に強力な免疫治療 (ステロイドパルス治療、血液浄化療法、大量ガンマグロブリン静注療法など) が奏功すること、他の自己免疫疾患の合併がみられること、などの事実は間違いなく他の同定されていない抗体が、本症の病態を制御していると考えられる。

## 2. 研究の目的

これら seronegative AAG と考えられる症例を含めると予想を超えて相当数にのぼる可能性がある。今回の研究では AAG で第二の自己抗体を見出し、その抗体陽性となる症例の臨床像を明らかにすることで本症の診断基準作成、そして治療にまで導くことを目指す。

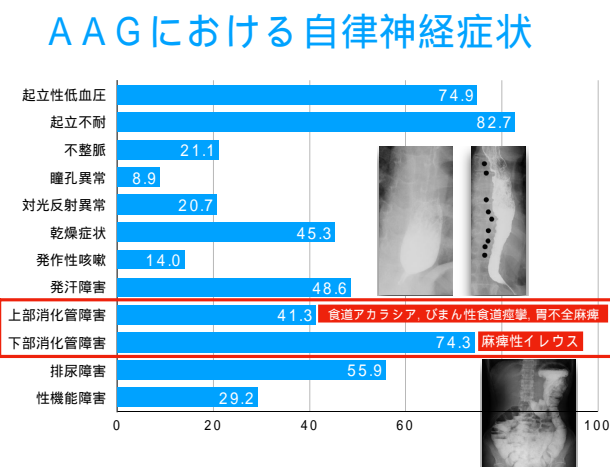
## 3. 研究の方法

既に我々が蓄積、保存している血清検体を活用し、免疫異常が介在する自律神経障害に新たな自己抗体がないか、を妥当な方法で探求する。

**Step 1 (未知の抗体特定、抗体の認識抗原同定) :** Seronegative AAG に該当する症例の血清を含む、これまで我々が集積した血清サンプルを用いて、免疫染色、ウェスタンブロッティング、質量分析による新規自己抗体を見出す。この時点で、新規自己抗体の存在が示唆された症例での臨床像を確認する。

**Step 2 (新規自己抗体に関する検出系の樹立) :** LIPS による新しい抗体測定系を確立し、新規自己抗体陽性の症例に関する臨床像解析を進める。

## 4. 研究成果

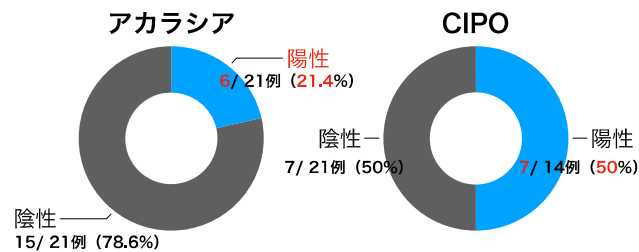


当初の研究計画では免疫染色、ウェスタンブロッティングなどの検討に時間を要し、未知の抗体測定系樹立までには至らなかった。しかしながら、我々は全国からの抗 gAChR 抗体測定依頼を引き続き受け、抗体陽性 AAG の臨床像を解析していく中で、抗 gAChR 抗体陽性 AAG にはアカラシア、麻痺性イレウス、慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) などの重篤な消化管運動障害を来す症例があることがわかってきた。自己免

疫性消化管運動障害として 2008 年に米国で提唱された概念があり、抗体介在性の自己免疫疾患でこの中には抗 gAChR 抗体も含まれる。食道アカラシア、CIPO 症例の臨床評価を行い、血清を収集して抗 gAChR 抗体測定を行ったところ、アカラシアでは 21.4%、CIPO では 50%が本抗体陽性であった。

これにより、食道アカラシアと慢性偽性腸閉塞症の症例も多くは自律神経障害を有することが

### アカラシア, CIPOにおける抗体陽性率



判明した。これは自己免疫性消化管運動障害と抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体に関する本邦における初めての研究で、これを Journal of Gastroenterology 誌に論文として報告し、国内複数の学会で発表した。第 28 回日本神経免疫学会学術集会では Young neuroimmunologist Award を受賞した。

賞した。

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体による神経機能障害 Clinical Immunology & Allergy 2018; 70: 585- 590. 向野晃弘, 中根俊成, 安東由喜雄. 査読有
2. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, Watari M, Maeda Y, Yamakawa M, Nakahara K, Takamatsu K, Matsuo H, Ando Y. Expert Rev Neurother. 2018 Dec;18(12):953-965. doi: 10.1080/14737175.2018.1540304. Epub 2018 Nov 1. 査読有
3. Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders. 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. J Gastroenterol. 2018 May 15. doi: 10.1007/s00535-018-1477-8. 査読有
4. 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体による自律神経障害 Shinkeinaika 2018; 88: 253- 259. 向野晃弘, 中根俊成, 安東由喜雄. 査読有
5. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. Watari M, Nakane S, Mukaino A, Nakajima M, Mori Y, Maeda Y, Masuda T, Takamatsu K, Kouzaki Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Feb 28;5(4):486-492. doi: 10.1002/acn3.524. eCollection 2018 Apr. 査読有
6. The interface between the immune system and autonomic nervous system. Nakane S, Mukaino A, Ando Y. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2017;40(5):352-360. doi: 10.2177/jsci.40.352. Review. Japanese. 査読有
7. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. Nakane S, Mukaino A, Maeda Y, Higuchi O, Matsuo H, Ando Y. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Apr;88(4):367-368. doi: 10.1136/jnnp-2016-314707. Epub 2016 Nov 11. 査読有

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 向野晃弘, 中根俊成, 南ひとみ, 磯本一, 樋口理, 伊原栄吉, 井戸章雄, 松尾秀徳, 中尾一彦, 安東由喜雄. 本邦における自己免疫性消化管運動障害の臨床的特徴の解析 自己免疫性自律神経節障害との関連について考える, 第 71 回日本自律神経学会総会, 2018 年
2. 向野晃弘, 中根俊成, 南ひとみ, 磯本一, 樋口理, 伊原栄吉, 井戸章雄, 松尾秀徳, 中尾一彦, 安東由喜雄. 自己免疫性消化管運動障害の臨床的特徴, 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 2018 年
3. Akihiro Mukaino, Shunya Nakane, Hitomi Minami, Hajime Isomoto, Osamu Higuchi, Tohru Okanishi, Ken-ya Murata, Akio Ido, Eikichi Ihara, Yasuhiro Maeda, Hidenori Matsuo, Kazuhiko Nakao, Yukio Ando Clinical features of autoimmune gastrointestinal dysmotility in Japan. 第 59 回日本神経学会総会, 2018 年
4. 向野晃弘, 中根俊成, 南ひとみ, 磯本一, 樋口理, 岡西徹, 村田顕也, 井戸章雄, 松尾秀徳, 中尾一彦, 安東由喜雄. 消化管運動障害における抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体の検出: 本邦における autoimmune gastrointestinal dysmotility の検討, 第 45 回日本臨床免疫学会総会, 2017 年
5. Akihiro Mukaino, Shunya Nakane, Osamu Higuchi, Yasuhiro Maeda, Makoto Yamakawa, Koutaro Takamatsu, Mari Watari, Takayuki Kosaka, Teruaki Masuda, Hidenori Matsuo, Yukio Ando. Clinical features of ganglionic acetylcholine receptor 4 seropositive autoimmune autonomic ganglionopathy and utility of 123I-MIBG myocardial scintigraphy. World congress of neurology 2017, 2017 年
6. Akihiro Mukaino, Shunya Nakane, Makoto Yamakawa, Osamu Higuchi, Yasuhiro Maeda, Hidenori Matsuo, Yukio Ando. Serum ganglionic acetylcholine receptor antibodies in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. International Society of autonomic neuroscience 2017, 2017 年
7. 向野晃弘, 中根俊成, 樋口理, 小阪崇幸, 前田泰宏, 高松孝太郎, 増田曜章, 松尾秀徳, 安東由喜雄 自己免疫性自律神経節障害における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性の検討, 第 69 回日本自律神経学会総会, 2016 年
8. 向野晃弘, 中根俊成, 樋口理, 小阪崇幸, 前田泰宏, 高松孝太郎, 増田曜章, 松尾秀徳, 安東由喜雄 抗 ganglionic AChR 抗体陽性自己免疫性自律神経節障害の臨床的特徴, 第 69 回日本自律神経学会総会, 2016 年
9. Akihiro Mukaino, Shunya Nakane, Osamu Higuchi, Yasuhiro Maeda, Waka Sakai, Hidenori Matsuo, Yukio Ando. Serum ganglionic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome, 13<sup>th</sup> International World Autoimmunity and Autoantibody (IWAA), 2016 年
10. 向野晃弘, 中根俊成, 樋口理, 小阪崇幸, 前田泰宏, 高松孝太郎, 増田曜章, 松尾秀徳, 安東由喜雄. 自己免疫性自律神経節障害における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性の検討 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 2016 年
11. 向野晃弘, 中根俊成, 樋口理, 前田泰宏, 松尾秀徳, 安東由喜雄. 抗 ganglionic AChR 抗体陽性自己免疫性自律神経節障害の臨床的特徴, 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 2016 年

12. 向野晃弘, 安東由喜雄 自己免疫性自律神経節障害(教育講演)第57回日本神経学会総会, 2016年
13. 向野晃弘, 中根俊成, 樋口理, 前田泰宏, 松尾秀徳, 安東由喜雄. 抗ganglionic AChR抗体陽性自己免疫性自律神経節障害における臨床的特徴の解析, 第57回日本神経学会総会, 2016年

〔図書〕(計 1 件)

1. 向野晃弘, 中根俊成: 神経疾患最新の治療2018-2020 -C疾患別各論-C末梢神経疾患 10自己免疫性自律神経節障害, 南江堂, 東京, pp270-271, 2018年

〔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

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

### (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。