

令和元年5月28日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09693

研究課題名(和文) 免疫介在性ニューロパチーにおける傍ランビエ絞輪部に着目した軸索障害機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the axonal degenerative mechanism focusing on the paranodal molecules in immune-mediated neuropathy

研究代表者

飯島 正博 (Iijima, Masahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：40437041

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)：CIDPに関する国内16施設によるコンソーシアム(CIDP-J)を構築し、期間内に前向き及び後ろ向き収集200例以上のCIDP症例を登録した。これらの病型や進行様式、INCAT score、握力や、各種検査結果と生体試料を集約した。国内で初めて傍ランビエ絞輪部を標的とするIgG4サブクラス自己抗体の内訳が多数例から明らかとなり、今後の診断基準や重症度分類に有用な知見といえる。

また、CIDPモデルとして期待されるNOD B7-2 knockoutマウスの病変部神経における継時的な形態ならびに免疫組織学的解析により、炎症性脱髄から軸索障害に至るまでの主要な免疫担当エフェクターが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内症例をもとにしたIgG4サブクラス自己抗体陽性CIDPの疾患全体に占める割合は今まで明らかではなかったが、本研究(CIDP-J)によりその詳細な知見が得られた。自己抗体陽性例は既存治療、とくにIVIgへの反応性不良が示されたことから、本抗体は治療法選択に大きな影響を及ぼす。さらに抗体陽性例は細胞性免疫機序の関与が乏しく、傍ランヴィエ絞輪部の構造変化が電気生理学的脱髄を呈するなど治療法開発につながる学術的意義に相当する。

モデルマウスからCIDPの多様な病態を網羅しうる類似性が示され、新規候補薬の有効性検証はじめ、継時的に変化する各免疫担当細胞に着目した選択的治療薬開発の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have conducted a consortium called “CIDP-J” at 16 domestic universities for research of CIDP. More than 200 cases retrospectively and prospectively collected were registered during the research period. Clinical information such as age at onset, sex, progression type, INCAT score, R-ODS, grasp power, MRC score, responsiveness to each therapeutics have been collected. The breakdown of IgG4-subclass autoantibodies (NF155, CNTN1) that target paranode is newly clarified in this study, and it can be useful for future criteria and guideline as well as severity classification.

About NOD B7-2 knockout mice, which are expected as an inflammatory demyelinating model for CIDP, are characterized by progressive posterior weakness with severe infiltration of macrophages as well as lymphocytes in PNS. We analyzed the natural history and fluctuation of the infiltration over time, it leads to the elucidation of pathogenesis reflecting disease activity and irreversible axonal degeneration.

研究分野：免疫介在性ニューロパチー

キーワード：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 前向きコホート IgG4サブクラス自己抗体 傍ランヴィエ絞輪部 軸索-髄鞘間相互作用 モデルマウス

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

1. 研究開始当初の背景

(1) CIDP の診断基準 (改訂 EFNS/PNS 診断基準、2010 年) が報告されてより、CIDP の表現系ならびに治療反応性の多様性が指摘されてきた。とくに IgG4 サブクラスに属する自己抗体が傍ランヴィエ絞輪部に特異的に発現する分子群を標的とすることや、特有の臨床的特徴 (振戦や感覚性運動失調など) をきたすことが報告されたが、国内における IgG4 サブクラス自己抗体陽性例の全体に占める割合や治療反応性の詳細は不明な状況であった。

(2) CIDP は前述の通り多様な病態が想定されるが、とくに細胞性免疫機序を忠実に反映するモデル動物は知られていない状況にあった。それまでは実験的自己免疫性神経炎 (EAN) モデルが代表的なモデルであったが、多くは単相性経過を特徴とする液性免疫機序の関与が優位の系であり、自然発症、緩徐進行性などの CIDP の特徴を有するモデル開発が求められていた。

2. 研究の目的

(1) 国内における CIDP の亜型分布を明らかにするとともに、個々の亜型における治療反応性と重症度分布を多数例から解析する。

(2) 新規の慢性経過の末梢神経障害をきたすとされる NOD B7-2 knockout マウスの臨床病理学的解析から人 CIDP との類似性を検証するとともに、病変部神経にみられる炎症担当細胞の population を免疫組織学的に解析することで、本マウスの CIDP モデルとしての妥当性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 研究期間内に全国 16 大学より構成されるコンソーシアムを構築し、各施設における後ろ向きならびに前向きコホート症例を集積することで、国内における CIDP の亜型分布を EFNS/PNS 診断基準に照らして分類した。また臨床検査所見とともに血清等のサンプルを収集することで、IgG4 サブクラス自己抗体が CIDP の新たな亜型を形成しうるか、年齢、発症形式はじめ、臨床的特徴や重症度、脳脊髄液蛋白や画像等の検査所見の解析、さらに治療反応性等から解析した。

(2) NOD B7-2 knockout マウスにおける末梢神経障害の発症に関わる要因と発症時期を検証し、継時的な臨床像と同時期における病変部神経の形態的变化、同部位にみられる免疫担当細胞 (CD4, CD8, CD68, CD19/CD20) の優位性について、免疫組織学的解析を行う。

4. 研究成果

(1) 国内における CIDP 亜型分布 (CIDP-J)

前向きおよび後ろ向きで収集した症例 (n=94) について、typical CIDP が約 6 割を占めた。Atypical CIDP では多巣型 (MADSAM) と遠位優位型 (DADS) が多くを占めた。また IgG4 サブクラス自己抗体 (NF155) 陽性例は CIDP 全体の 1 割を占め、CNTN1 は検出されない希少な自己抗体であると考えられた。IgG4 自己抗体陽性例は typical もしくは DADS の障害分布を示し、男性優位、若年発症、高頻度に振戦を伴い下肢では感覚性運動失調に起因する歩行障害が多くみられた。脳脊髄液蛋白は顕著な増加を呈した。治療反応性では typical CIDP の自己抗体陰性例が IVIg に良好に反応するのに対して、IgG4 自己抗体陽性例は著しい反応性低下を示した (Table 1)。

Table 1. Therapeutic responsiveness in each phenotype (n=94, prospective CIDP-J cohort)

	Total	Typical CIDP			MADSAM	DADS		Pure sensory	Pure motor	Focal
		Negative	NF155	LMI		Negative	NF155			
N (%)	94 (100%)	54 (57%)	5 (5%)	3 (3%)	13 (14%)	12 (13%)	5 (5%)	2 (2%)	0	0
Male: Female	60:34	38:24	5:0	3:0	7:6	9:3	4:1	2:0		
Age at onset mean (SD)	45.4 (16.8)	48.6 (16.6)	24.2 (6.3)	64.0 (8.7)	43.3 (16.4)	45.4 (13.7)	27.8 (13.6)	41.5 (0.7)		
Grasp power (average, kg) mean (SD)	21.9 (11.8)	20.1 (12.5)	31.9 (4.3)	15.5 (13.6)	18.8 (8.4)	25.2 (10.6)	31.5 (7.1)	35 (5.7)		
MRC sum score mean (SD)	87.3 (10.4)	87.3 (10.9)	88.0 (3.2)	71.7 (24.0)	88.3 (5.8)	88.3 (7.6)	87.2 (11.6)	95		
INCAT scale (upper limbs) mean (SD)	1.2 (1.1)	1.3 (1.1)	1.0 (1.0)	1.7 (2.9)	1.4 (0.9)	0.8 (0.9)	1.2 (1.1)	1 (1.4)		
INCAT scale (lower limbs) mean (SD)	1.1 (1.0)	1.0 (0.9)	1.0 (0.7)	2.0 (2.6)	1.5 (1.3)	0.75 (0.75)	1.0 (1.2)	0.5 (0.7)		
Tx. responsiveness										
IVIg (%)	70/89 (78.7)	49/52 (94.2)	1/5 (20)	3/3 (100)	9/13 (69.2)	5/10 (50)	1/4 (25)	2/2 (100)		
Corticosteroids (%)	41/48 (85.4)	25/30 (83.3)	5/5 (60)	2/2 (100)	9/9 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)	0/1 (0)		
Plasmapheresis (%)	9/11 (81.8)	4/4 (100)	2/3 (66.7)			2/3 (66.7)	1/1 (100)			

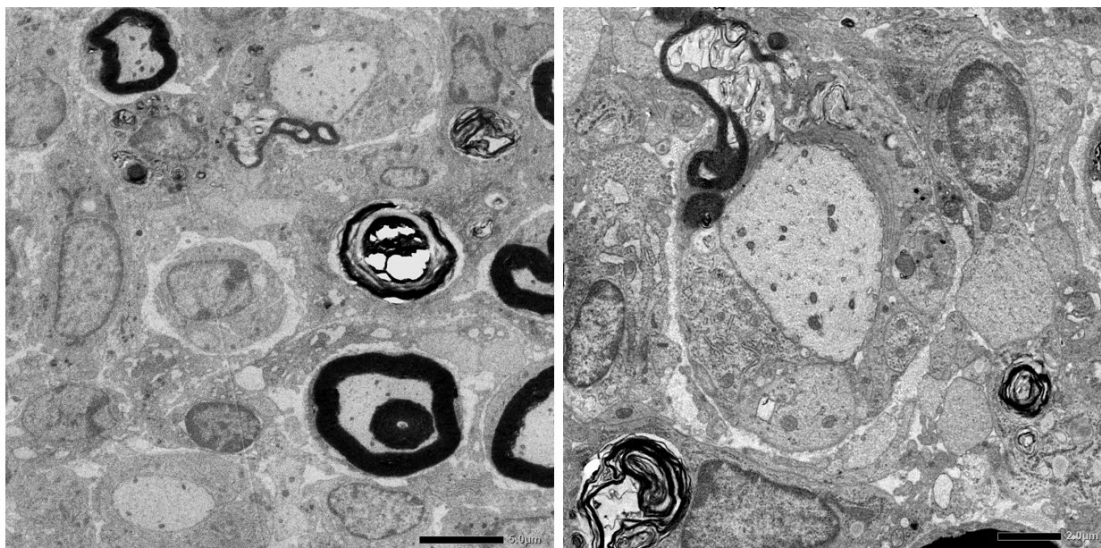


(2) NOD B7-2 knockout マウスの形態的・免疫組織学的解析

本マウスはメスマウスでは 30 週齢までにほぼ全例が運動障害をきたす一方、オスマウスは高齢に至るまで変化を認めない個体が見られた。メスマウスの継時的な臨床像は、20 週齢頃より後肢優位の運動障害を認め、25 週齢頃より同部位の筋萎縮を呈した。坐骨神経の電子顕微鏡所見ではマクロファージの浸潤に伴う脱髄と一部に軸索変性所見を呈しており、人 CIDP に類似の所見と考えられた (Figure 2)。病変部の免疫組織学的解析では 20 週齢前よりマクロファージ、

Figure 2. 病変部坐骨神経の電顕所見

(Female, NOD B7-2 knockout, 21 week-age)

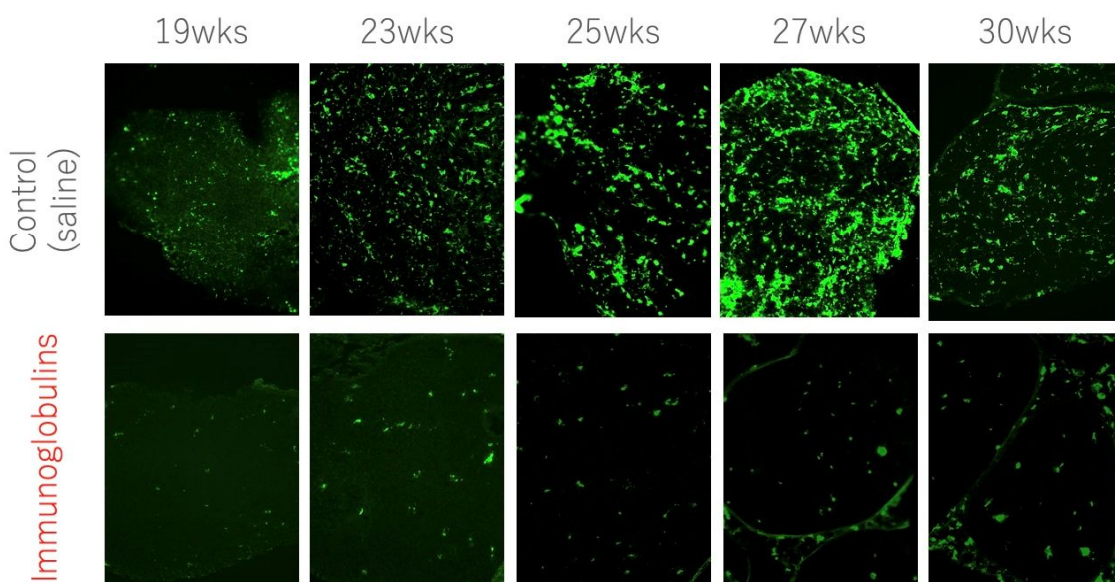


ならびに同時期より CD4 優位の T リンパ球の浸潤を認め、25 週齢をピークに 30 週齢以降は神経線維の脱落とともに、これらの免疫担当細胞の浸潤も低下をきたした (Figure 3)。これらの炎症細胞浸潤所見は腹腔内における人免疫グロブリン投与により抑制されることから、免疫グロブリンによる免疫調整作用にはこれらの population への抑制効果を介すると推定された。

Figure 3. A time course of immunohistochemistry (IHC) findings of sciatic nerves

(NOD B7-2 knockout mice, female)

CD68+: macrophage, dendritic cell



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)

Iijima M. Animal models of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clin Exp Neuroimmunol. 2018;9;101-9. 査読あり

Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Iwai Y, Ochi K, Suzuki H, Nodera H, Tamaoka A, Iijima M, Toda T, Yoshikawa H, Kanda T, Sakamoto K, Kusunoki S, Sobue G, Kaji R; Glovenin-I

MMN Study Group. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. J Peripher Nerv Syst. 2018;23;115-9. 査読あり

Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Atsuta N, Nakamura T, Hirayama M, Ogata H, Yamasaki R, Kira JI, Katsuno M, Sobue G. Restoration of a Conduction Block after the Long-term Treatment of CIDP with Anti-neurofascin 155 Antibodies: Follow-up of a Case over 23 Years. Intern Med. 2018;57;2061-6. 査読あり

Koike H, Kadoya M, Kaida KI, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88;465-73. 査読あり

〔学会発表〕(計 5 件)

飯島正博、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP): モデルから目指す創薬、第 59 回日本神経学会学術大会 (2018.5/26)

飯島正博、CIDP の診療のピットフォール、第 59 回日本神経学会学術大会 (2018.5/24)

Iijima, M.; Nishi, R.; Ikeda, S.; Kawagashira, Y.; Koike, H.; Sobue, G.; Katsuno, M. EFFICACY OF IMMUNOGLOBULINS FOR NOD B7-2 KO MICE. Peripheral-Nerve-Society Meeting. JUL 08-12, 2017.

Koike, H.; Kadoya, M.; Kaida, K.; Ikeda, S.; Kawagashira, Y.; Iijima, M.; Kato, D.; Ogata, H.; Yamasaki, R.; Matsukawa, N.; Kira, J., I.; Katsuno, M.; Sobue, G. PARANODAL DISSECTION IN CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY WITH ANTI-NEUROFASCIN 155 AND ANTI-CONTACTIN 1 ANTIBODIES. Peripheral-Nerve-Society Meeting. JUL 08-12, 2017.

飯島正博、慢性炎症性脱髄性多発神経炎の新たな亜型と治療のトピックス、日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会 (2017.12/3)

〔図書〕(計 1 件)

飯島正博、【特集 シャルコー・マリー・トゥース病】CMT と炎症性ニューロパチー、BRAIN and NERVE、総ページ数 104 ページ (p31-42)、2016 年

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔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：勝野 雅央

ローマ字氏名：KATSUNO, masahisa

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：50402566

研究分担者氏名：小池 春樹

ローマ字氏名：KOIKE, haruki

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：准教授

研究者番号 ( 8 桁 ): 80378174

研究分担者氏名 : 川頭 祐一

ローマ字氏名 : KAWAGASHIRA, yuichi

所属研究機関名 : 名古屋大学

部局名 : 医学部附属病院

職名 : 病院講師

研究者番号 ( 8 桁 ): 40569779

(2)研究協力者

なし

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。