

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17026

研究課題名（和文）重症筋無力症における補体の網羅的解析と補体標的治療

研究課題名（英文）Comprehensive analysis of complement and development of therapy against complement in myasthenia gravis

研究代表者

小澤 由希子（Ozawa, Yukiko）

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50792412

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症の患者の治療前の血清から補体・補体調整因子を測定し、臨床症状との関連や治療反応性について検討した。測定した補体・補体調整因子のなかでC3、C4、Clusterinの値は重症筋無力症群と対照群で有意な差はみとめなかったが、sC5b-9とVitronectinは、重症筋無力症で高い傾向にあり予後とも関係を認めた。Properdinは重症筋無力症の重症度と強く関連していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MG患者では血清のsC5b9およびVitronectinが上昇しており、MGの長期的な予後や治療反応性を反映している可能性が示唆された。また血清のProperdinは低いほどMGの重症度が高い傾向にあり、MG重症度のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

現在補体をターゲットとした新規治療薬が次々と開発されており、全身型重症筋無力症において病態と関連した補体・補体調整因子は治療のバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated changes in serum complements and their regulators in the pathogenesis of myasthenia gravis (MG). Forty-four patients with acetylcholine receptor antibodies-positive MG, as well as 20 patients with noninflammatory neurological disorders were enrolled. Serum complements (C3, C4 and soluble C5b-9) and complement regulators (vitronectin, clusterin and properdin) were extensively analysed by ELISA and the associations with clinical profiles of MG were examined. Serum C3, C4 and clusterin levels were not significantly different between patients with MG and controls. The patients with MG showed higher soluble C5b-9 and vitronectin levels than the controls; moreover, vitronectin levels decreased after treatment. Serum properdin levels were lower in the patients with MG than in the controls, and negatively correlated with the MG activities of daily living score and with the presence of bulbar palsy.

研究分野：重症筋無力症

キーワード：重症筋無力症 補体 補体調整因子

## 1．研究開始当初の背景

重症筋無力症( Myasthenia Gravis: MG )はシナプス後膜上の標的抗原に対する自己抗体により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫性疾患である。変動する脱力や外眼筋を含む随意筋の易疲労性を特徴とし、MG の約 8 割でアセチルコリン受容体 ( acetylcholine receptor: AChR ) に対する抗体が検出される。AChR 抗体陽性 MG では補体介在性に神経筋接合部の破壊が起こることが指摘されており、病態に補体系が強く関与しているといわれてきた。AChR 抗体が神経筋接合部のシナプス後膜上にある AChR に結合することで古典的経路を中心とした補体経路を活性化し、最終的にはシナプス後膜上に Membrane attack complex(MAC)が過剰に形成されて膜破壊が生じ、それに伴って神経筋電導障害が生じ易疲労性を伴う全身の筋力低下が起こると考えられている。また AChR 抗体陽性 MG の発症に対する補体の関与は、発症だけではなく MG 症状の進行とも関与しているのではないかと考えられてきた。MG に対する治療は副腎皮質ステロイド、カルシニューリン阻害薬などの免疫抑制剤、免疫グロブリン静注療法、血液浄化療法のほか、近年では補体成分 C5 を標的とした治療薬エクリズマブが承認され、多岐にわたるが治療反応性は個人により様々である。

## 2．研究の目的

本研究では以下の2点を明らかにすることを目的とする。

(1)MG 患者血清において治療介入前の補体動態を評価することにより、治療抵抗性を早期に把握し、初期からの強化治療の有効性を明らかにする。

(2)血清補体価を経時的に測定し、重症化を予測するのに最適な補体測定システムを確立する。

## 3．研究の方法

(1)対象として全身型 MG44 例 ( 50 歳以上で発症した後期発症 MG 15 例、50 歳未満発症の早期発症 MG15 例、胸腺腫合併 MG14 例 ) の免疫治療時のヒト血清と疾患コントロールとして年齢調整を行った非免疫疾患患者 20 例の計 64 例血清から補体( C3、C4、sC5b9 )と補体調整因子( Properdin、Vitronectin、Clusterin )を測定する。免疫治療開始時から 1 年間の治療歴、臨床症状の重症度の評価として MGADL スコア、AChR 抗体価、臨床症状、MG の治療目標とする「プレドニゾロン 5mg/ 日以下で仕事・生活に支障のない機能レベル」に達するまでの期間を診療録から後方視的に検討する。また治療 6 ヶ月後の血清補体・補体調整因子の価を測定し、MGADL スコアや AChR 抗体価を検証し臨床的な重症化の前に予測する指標を検討する。

(2)対象として全身型 MG45 例 ( 50 歳以上で発症した後期発症 MG 15 例、50 歳未満発症の早期発症 MG15 例、胸腺腫合併 MG15 例 ) の免疫治療時のヒト血清と疾患コントロールとして年齢調整を行った非免疫疾患患者 25 例の計 70 例血清から補体 ( C1q、C5、C5a、sC5b9 ) と補体調整因子 ( Ba、FactorH ) を測定する。免疫治療開始時から 1 年間の治療歴、臨床症状の重症度の評価として MGADL スコア、AChR 抗体価、臨床症状を診療録から後方視的に検討する。また治療 6 ヶ月後の血清補体・補体調整因子の価を測定し、MGADL スコアや AChR 抗体価を検証し臨床的な重症化の前に予測する指標を検討する。

## 4．研究成果

(1)C3、C4、Clusterin は MG 群と対照群で有意な差はなかったが、sC5b-9 と Vitronectin は MG 群で高い傾向にあり、ともに 1 年後の MG の重症度と相関傾向を認めた。Vitronectin に関しては治療後に低下した。Properdin は MG 群で有意に低値であり、MG の重症度が高いほど Properdin は低い傾向にあった。今回補体経路の最終産物であり、MAC 形成を抑制する Vitronectin は MG 群で高く、sC5b-9 の上昇と同様に MG 病態における MAC 形成亢進を反映しているものと考えられた。副経路で C5 分解を促進する Properdin は古典経路の活性の代償として下がっている可能性があり、重症度と相関していたことから病勢の客観的な指標になりうると考えた。本研究では、sC5b-9、Vitronectin、properdin は MG の病態と強く関連していることを示唆した。

(2)対照群と比較して C1q、C5a、Factor H、Ba は有意な差はなかったが、MG 群で sC5b-9 は高く、C5 は低い傾向にあった。これは前回の実験結果と矛盾しなかった。また 6 ヶ月の経過で MGADL スコアは有意に改善し、C1q と Ba は有意に上昇傾向があった。MG 群での C5 の低下と sC5b9 の上昇は Terminal Pathway の活性により C5 が消費され MAC 形成が亢進している状態と考えられ



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ozawa Y., Uzawa A., Yasuda M., Kojima Y., Oda F., Himuro K., Kawaguchi N., Kuwabara S.	4. 巻 28
2. 論文標題 Changes in serum complements and their regulators in generalized myasthenia gravis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 314 ~ 322
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ene.14500	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小澤由希子、鶴沢顕之、安田真人、小島雄太、織田史子、川口直樹、桑原聡
2. 発表標題 全身型重症筋無力症における補体と補体調整因子の動態
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤由希子、鶴沢顕之、赤嶺博行、大西庸介、小島雄太、安田真人、桑原聡
2. 発表標題 全身型重症筋無力症における補体ネットワークの変化
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------