

## CIDPの難治・治療抵抗性を規定する要因の解明

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 特任助教 飯島 正博



慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP）は、四肢の脱力と感覚障害をきたす自己免疫性の末梢神経疾患である。症状は慢性進行性もしくは再発性であり、治療が奏効しなければ長期にわたり日常生活は障害される。疾患の原因は未だ不明で、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定されるとともに、平成21年からは「慢性炎症性脱髄性多発神経炎」として特定疾患治療研究事業の対象としても認定されている。これらを契機にCIDPの認知度は高まり、合わせて社会的サポート体制も整えられつつある。

治療にはステロイド薬、血漿浄化療法、免疫グロブリン大量療法が有効とされるが、これらに反応しない難治・治療抵抗性を示す症例が一定の割合で存在し、関連する病態の解明が求められている。本研究は治療抵抗性を規定する病態を解明することで、難治・治療抵抗例に対する新規治療法の開発を目指している。

### CIDPの疫学

2004年から1年間にわたり、国内の疫学を厚生労働省の班会議を通じて調査した結果、CIDPの有病率は10万人当たり1.61人、発症率は0.48人、性比は2.01：1.23（男性優位）、小児で稀な疾患であるのに対し、年齢が高くなるにつれて有病率が増加する傾向が明らかとなった。近年は診断に必要とされる検査条件が緩和された診断感度に優れた新たな診断基準が定着しつつあることから、今後の罹患者数の増加が見込まれている。（Iijima M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1040-3.）

### 治療反応性と軸索障害の関与

末梢神経は軸索とそれを覆う髄鞘から構成されるが、CIDPは髄鞘を選択的に障害（脱髄）されるのが特徴である。病態には広範な自己免疫機序の関与が推定され、病変部神経に浸潤するマクロファージの重要性が指摘されている。本研究で最初に病変部神経における網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、治療反応性は 1) 反応良好で長期にわたり再発のない反応群、2) 非反応群、3) 反応良好なもの1～2ヶ月で頻回に再発を繰り返す治療依存群の3群に分類されることが示された。いずれの群もコントロールと比べて高度の炎症関連因子の発現亢進が確認されたが、特に治療依存群では他の2群より顕著な亢進が確認された。また反応群と非反応群における発現プロファイルは近似し、非反応群特異的な要素は認められなかった。本実験系の対象はmRNAの存在するシュワン細胞と浸潤炎症細胞であることから、非反応群に対する治療戦略にはシュワン細胞や炎症細胞の関与しない要素に着目する必要性が示唆された。

さらにCIDP 312症例による臨床電気生理学的な解析から、非反応群では罹病早期から出現する軸索障害（筋萎縮、CMAP低下）の合併が判明した。これらより難治性・治療抵抗性を規定する要因は軸

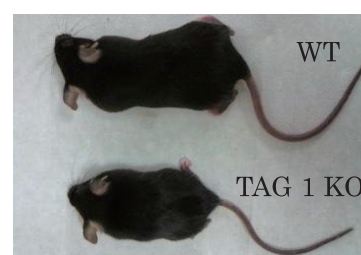
索障害に由来することが示された。(Iijima M, et al. *Neurology*. 2005;64:1471-5.)

### 軸索障害機序と遺伝子多型解析

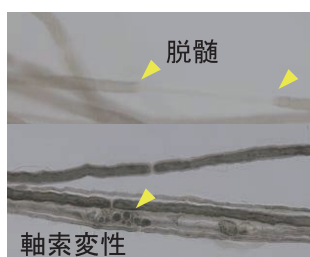
難治性・治療抵抗性が軸索障害に起因するとの病態仮説に基づき、宿主の遺伝子的多様性と治療反応性との関連性を検証した。末梢神経の構成分子と炎症関連因子を候補に一塩基多型 (SNP) と治療反応性との相関を、連鎖不平衡ブロック内のSNPsハプロタイプ／ディプロタイプ解析で検証した結果、軸索?髄鞘間相互作用を担う神経特異的分子 (transient axonal glycoprotein-1, TAG-1) の相関が明らかとなった。これはTAG-1の構造を決定するアミノ酸を規定するSNPの個体差が、脱髄に付随する軸索障害の合併、ひいては難治性・治療抵抗性を規定する可能性を示唆する。(Iijima M, et al. *Neurology*. 2009;73:1348-52, Iijima M, et al. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16 Suppl 1:52-5.)

### 動物モデルへの実験的自己免疫性ニューロパチー (EAN) 誘導による検証

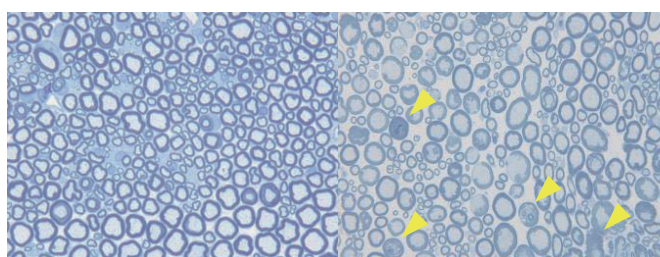
TAG-1異常による表現型への影響を、ノックアウトマウス (KO) を用いて解析した。TAG-1 KOは野生型 (WT) と比べて出生時より体格が小さく、出生後の体重増加も低いまま経過した。またヘテロ交配による正常凍結胚から仮腹出産を試みたところ、TAG-1 KOはメンデル比より顕著に低率であった (13.8%)。これはTAG-1が神経系の発生に関わる胎生期から機能を有すると推定される。



Post-EAN TAG-1 KO (teased fiber)



Post-EAN WT (TB)    Post-EAN TAG-1 KO (TB)



さらに末梢神経構成分子 (myelin protein zero) 由来ペプチドを免疫し、EANを誘導した結果、野生型では脱髄のみを来した一方、TAG-1 KOは軸索障害の病理像を合併した。臨床解析でも野生型EANより高度の運動障害 (cage activity, foot print analysis, rotor rod, clinical score) と軸索障害を反映する電気生理学的所見を有することから、TAG-1 KOが難治性・治療抵抗性の病態を反映する軸索脆弱性の実験モデルとして期待される。

### 今後の展望

CIDPの難治性・治療抵抗性症例に対する新規治療法開発には、炎症機序に特化した従来型治療とは異なるアプローチが必要と考えられた。軸索障害にTAG-1の関与が示唆されており、今後も軸索?髄鞘間相互作用を標的とした新規治療法の開発を視野に検討を予定している。最後に、本研究に対し難病医学研究財団より賜りましたサポート、励ましのお言葉に深謝申し上げます。