# オミックス解析から捉える慢性炎症性脱髄性多発神経炎の 分子病態解明



千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学 助教 別府 美奈子

# 背景

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)は自己免疫機序により末梢神経に脱髄を生じ、筋力低下や感覚障害をきたす疾患である。慢性進行や再発・寛解の経過が特徴であり、重度な身体機能障害に陥ることが少なくない。CIDP患者の30~40%が後遺症を残すといわれており、その予後は良好であるとは言えず、病態機序の解明と新規治療法の開発は急務である。CIDPの病態については、治療として血漿交換が有効であることや、組織学的に有髄神経線維に抗体や補体の沈着が見られることから、液性免疫が関与している可能性が示唆されている。過去の免疫標的分子の探索研究では、P0蛋白質などのミエリン蛋白質やランビエ絞輪を構成する蛋白質を候補として研究がされてきたが、現時点で免疫標的分子は全く不明である。CIDPは複数の異なった病態を含む症候群であると考えられており、European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society(EFNS/PNS)によるCIDP診断基準では、典型的CIDPと非典型的CIDPに分類することが提唱されている。我々はこれまでに、CIDPの各サブグループの臨床的特徴・電気生理学的特徴を明らかにし1)2)、サイトカインプロファイルの違いを示してきた3)。このことからもCIDPの各サブグループにおいて、免疫標的分子が異なることが予想される。

本研究は、臨床病型分類・電気生理学的分類に加え、病態に関連していると予測される遺伝子多型や自己抗体の有無で患者をプロファイリングし、サブグループ毎にプロテオミクス解析を行い新規エピトープを発見し、病態を明らかにすることを目的としている。

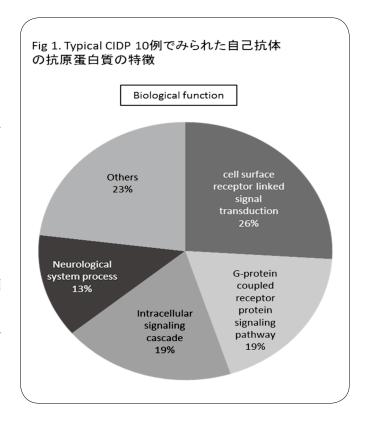
そこで、まず既存の病型分類毎に自己抗体プロファイルがどのように異なるかを調べるためにプロ テインアレイによる解析を行った。

## 方法

患者血清中の自己抗体の有無を調べるために、Protein active array system(セルフリーサイエンス社)を使用した。ヒトcDNAライブラリー由来の19713種類の蛋白質の中から、①Gene codeが明らかでUniprot (http://www.uniprot.org) に掲載されており、②データベース上[DAVID (http://david-d.ncifcrf.gov)]plasma membraneに存在し神経組織に発現しているものを選択し、合計1433種類の蛋白質をアレイに搭載した。このプロテインアレイを用いて、EFNS/PNSの診断基準を満たすtypical CIDP 10名、multifocal demyelinating sensory and motor neuropathy(以下MADSAM)4名、正常対照4名の患者血清中の自己抗体を測定した。

# 結 果

プロテインアレイによる測定で、それぞれの 症例で陽性になったスポット数を計測したところ、typical CIDPでは10症例で211種類の蛋白質に対する自己抗体がみられた。一方で MADSAMでは陽性の蛋白質は全部で9種類あり、正常対照は陽性のスポットは見られなかった。typical CIDP 10例中1例以上で陽性であった211種類の蛋白質についてバイオインフォマティクスのデータベースを用いて、その機能を調べた。その結果、Biological processとして細胞表面やG蛋白質関連の受容体が多く見られ、Molecular functionとしてペプチド結合や脂質結合が多く見られ、陽性となっている分子の約半分が受容体分子であり、一定の傾向があることがわかった (Fig 1)。



## 考察

本研究の結果、typical CIDP患者血清中には、MADSAMに比べ、多くの異なる自己抗体がみられており、病型毎に病態が異なることが示唆された。

#### 謝辞

本研究の遂行にあたり、公益財団法人難病医学研究財団に多大なご支援賜りましたことを深謝申し 上げます。

### 参考文献

- 1) Kuwabara, S., Ogawara, K., Misawa, S., Mori, M. & Hattori, T. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 72, 37-42. (2012)
- 2) Kuwabara S, Isose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Oct;86 (10): 1054-9.
- 3) Beppu M, Sawai S, Misawa S, Sogawa K, Mori M, Ishige T, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neuroimmunol. 2015 Feb;15:279:7-10.