

## 2 1 . STING/RANTES 経路による 1 型から 2 型炎症の誘導

辻真世子、近藤光子、神尾敬子、黒川敦、多賀谷悦子  
(呼吸器内科学)

〔目的〕 Stimulator of interferon related genes (STING)は、RNA や DNA を認識するパターン認識受容体のひとつである。STING アゴニストは、喘息や癌の免疫治療などにおいて免疫応答を増強することが知られている。我々は、気道上皮における STING の役割について検討した。

〔方法〕 気道上皮細胞の STING 発現を GEO データベースに公開されているデータを用いて解析した。STING アゴニストである cGAMP をマウスに経鼻投与し、フローサイトメーターにより Lin<sup>-</sup>VEcad<sup>+</sup>EpCAM<sup>+</sup>肺上皮細胞を分離して RNA-seq を行った。ヒト気道上皮細胞を cGAMP で刺激し、サイトカインを解析した。次に cGAMP または RANTES をアジュバントとして HDM による喘息モデルを作成し、サイトカイン、BAL 分画、組織、2 型自然リンパ球(ILC2)および樹状細胞(DC)を解析した。

〔結果〕 ヒト気道上皮細胞で STING はパターン認識受容体の中で最も高発現であり、RANTES の発現は cGAMP 投与マウスおよびヒト気道上皮細胞で上昇した。cGAMP+HDM および RANTES+HDM 投与肺では cDC2 が動員された。

〔考察〕 STING は、RS ウイルス、ライノウイルス、細菌などの DNA、RNA をリガンドとしている。これらの STING 活性化による気道炎症は、RANTES を介している可能性が考えられた。また近年、RANTES が 1 型炎症から 2 型炎症への移行を促しているという報告があり、STING の喘息に関する報告もされていることから、この RANTES が STING 活性化による喘息発症において重要である可能性が考えられた。2 型炎症への移行機序についてはさらなる検討が必要である。

〔結論〕 気道上皮細胞における STING/RANTES 軸は、1 型と 2 型の炎症をつなぐ重要な経路である可能性がある。

〔文献〕

- 1) Gauthier M, Kale SL, Oriss TB, et al. CCL5 is a potential bridge between type 1 and type 2 inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(1):94-106.e112.

〔発表論文〕

- 1) STING/RANTES Pathway in Airway Epithelium Enhances *Der p1* induced Airway Inflammation. Mayoko Tsuji, Mitsuko Kondo, Akira Nishiyama, Tomohiko Tamura, Ayako Nakamura-Ishizu, Miho Koizumi, Hiroaki Honda, Etsuko Tagaya. *Allergy*, 2024 2024 : 79 (7) :2008-2011 査読有 DOI: 10.1111/all.16173

[学会発表]

- 1) 第 64 回日本呼吸器学会学術講演会 気道上皮 STING/RANTES シグナルによるアレルギー感作から喘息発症の機序. 辻 真世子 2024 年 4 月 横浜 (若手研究者最前線シンポジウム, 口頭発表)
- 2) 第 73 回 日本アレルギー学会学術大会 STING/RANTES シグナルが気道炎症を誘発する  
辻 真世子、近藤 光子、多賀谷 悦子

European Respiratory Society Congress 2024

- 3) STING/RANTES signaling in airway epithelial cell is a candidate for the bridge from type 1 inflammation to type 2 inflammation. Vienna

Mayoko Tsuji<sup>1</sup>, Mitsuko Kondo<sup>1\*</sup>, Akira Nishiyama<sup>2</sup>, Tomohiko Tamura<sup>2</sup>, Ayako Nakamura-Ishizu<sup>3</sup>, Miho Koizumi<sup>4</sup>, Hiroaki Honda<sup>4</sup>, Etsuko Tagaya. Vienna

## 2.2. 病型の違いによる原発性アルドステロン症治療後の腎機能に及ぼす影響

渡辺大輔、森本聡、森嶋紀子、市原淳弘  
(高血圧学)

〔目的〕 原発性アルドステロン症(PA)は、過剰なアルドステロン分泌により高血圧や低カリウム血症を引き起こす病態であり、PAの病型は主にアルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)に大別される。一般的にAPAは片側性が多く、IHAは両側性過形成病変であり、前者は腹腔鏡下副腎摘除術が第一選択となり、後者は抗アルドステロン薬による内服加療を行う。ところで、PAは高アルドステロン血症による糸球体過剰濾過のため、見かけ上、糸球体濾過量(eGFR)は高値となっており、治療後にeGFRが低下して慢性腎臓病が顕在化することがある。本研究では、PAのそれぞれの病型において、治療後のeGFR低下に関与する背景因子の違いを解析した。本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認をうけ行った(承認番号 2023-0042)。

〔方法〕 APA症例45例(副腎摘出による治療)、IHA症例37例(抗アルドステロン薬内服による治療)を対象とした。PAの診断基準は日本内分泌学会のガイドライン<sup>1)</sup>に即して行い、責任病変の確認には副腎静脈サンプリング検査を行った。APA群では術前、術後1週間、6か月、12か月にeGFRを、IHA群では抗アルドステロン薬投与後6か月、12か月にeGFRの測定を行った。APA群では術後1週間での尿蛋白の変化量についても解析し、術後高血圧が正常化した群と高血圧が残存した群の定義についてはThe Primary Aldosteronism Surgical Outcomeの基準<sup>2)</sup>を参考にした。また血管内皮機能検査(FMD)や、腫瘍における*KCNJ5*の体細胞変異の有無を確認し、それらが術後のeGFRの変化に及ぼす影響についても解析を行った。

〔結果〕 患者の背景因子として、APA群ではIHA群と比較して、年齢、血中カリウム、LDLコレステロールは有意に低値、血中アルドステロン濃度(PAC)、カプトリル負荷後のアルドステロン/レニン活性比や、生理食塩水負荷後のPACは有意に高値であった。APA群やIHA群ではともに治療後6か月、12か月で有意なeGFRの低下を認めたが、治療後6か月でIHA群に比較してAPA群ではその低下率は有意に高かった( $10.5 \pm 7.8\%$  vs.  $20.7 \pm 15.0\%$ )。また、APA群では手術後1週間のeGFRの変化率と尿蛋白の変化率に有意な正の相関を認めた( $rs=0.62$ )。APA群では術後6か月のeGFRの低下率と治療前PACが有意に正の相関を示し( $rs=0.49$ )、IHA群では術後6か月のeGFRの低下率とBMIおよび治療前eGFR値が有意な正の相関を示した( $rs=0.33, rs=0.40$ )。PAC、BMI、治療前eGFRを独立変数として、治療後6か月のeGFR変化率に寄与する因子を重回帰分析で解析すると、APA群では治療前PAC、IHA群ではBMIが有意に正の相関することが示された( $\beta=0.42, \beta=0.36$ )。APA群ではPAC $524 \text{ pg/mL}$ が術後20%以上のeGFR低下率を予測するカットオフ値とし、一方でIHA群ではBMI $25.3 \text{ kg/m}^2$ が治療後10%以上のeGFR低下率を予測するカットオフ値として算出された。また、APA群において、術後20%以上のeGFR低下率に寄与する因子として、術前flow-mediated dilation(FMD)低値( $<5\%$ )があげられた(オッズ比 4.675、95%信頼区間(1.169-18.686))一方で、術後の高血圧の残存や*KCNJ5*遺伝子変異の有無は、特に関連がみられなかった。

〔考察〕 本研究から、PA 特異的な治療により、APA 群でも IHA 群でも eGFR の低下が認められ、特に、APA 群ではそれが顕著であった。また術後 1 週間と短期間でも、APA 群では尿蛋白の減少が認められた。また PA 特異的な治療後の eGFR の低下に寄与する因子として、APA 群では術前の PAC 高値が、IHA 群では BMI 高値があげられた。APA 群においては、術前の FMD の低下、すなわち血管内皮機能の低下が術後の eGFR の低下に関連する指標であることが示唆された。これらの結果から、これら背景因子をもつ患者においては、PA 特異的な治療後、腎機能を注意深くおっていくことが必要と考えられた。

〔結論〕 APA 群と IHA 群では、それぞれ治療後の eGFR 低下に寄与する因子が異なっており、それぞれの病型に沿った危険因子への対応が、治療後の腎機能の低下の防止することにつながることを示唆された。

〔文献〕

- 1) Nishikawa T, Omura M, Satoh F., et al. (2011) *Endocr. J.* 58(9): 711-721
- 2) Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P., et al. (2017) *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5(9): 689-699

〔発表論文〕

- 1) Watanabe D, Morimoto S, Morishima N., et al. (2024) *Endocrine.* 84(1): 245-252

2 3 . A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence

Yoko Shirai<sup>1</sup>, Kenichiro Miura<sup>1</sup>, Kiyonobu Ishizuka<sup>1</sup>, Taro Ando<sup>1</sup>, Shoichiro Kanda<sup>2</sup>, Junya Hashimoto<sup>3</sup>, Yuko Hamasaki<sup>3</sup>, Kiyohiko Hotta<sup>4</sup>, Naoko Ito<sup>5</sup>, Kazuho Honda<sup>6</sup>, Kenji Tanabe<sup>7</sup>, Tomoko Takano<sup>8</sup> and Motoshi Hattori<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Tokyo University, <sup>3</sup>Department of Nephrology, Toho University Faculty of Medicine, <sup>4</sup>Department of Urology, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, <sup>5</sup>Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University, <sup>6</sup>Department of Anatomy, Showa University School of Medicine, <sup>7</sup>Medical Research Institute, Tokyo Women's Medical University and <sup>8</sup>Division of Nephrology, McGill University Health Centre.)

[Purpose] Recently, a patient who presented with early posttransplant massive proteinuria recurrence was reported to have pretransplant anti-nephrin antibodies (abs).<sup>1</sup> We also reported a case of post-transplant recurrent FSGS (rFSGS) where circulating anti-nephrin abs were detected in the plasma before transplantation.<sup>2</sup> In the 1-hour postimplantation biopsy of this patient, IgG deposition, nephrin tyrosine phosphorylation, upregulation of Src homology and collagen homology A (ShcA), and altered nephrin distribution were observed together with foot process effacement (FPE).<sup>2</sup> ShcA is involved in nephrin endocytosis and signaling cascades that contribute to actin polymerization, cell survival, and barrier turnover.<sup>3</sup> To confirm these findings from a single patient, we conducted a multi-institutional study examining patients with FSGS who underwent kidney transplantation between 1986 and 2022, including those without post-transplant recurrence.

[Methods] 14 Japanese kidney transplant recipients with childhood-onset primary FSGS who had stored plasma samples and graft biopsy specimens were analyzed. All patients underwent whole exome sequencing and no pathogenic variants in FSGS-related genes were identified. Circulating anti-nephrin abs were measured by ELISA and the cut off levels were defined as 231 U/mL, the maximum antibody levels among the controls (9 genetic FSGS patients, 13 membranous nephropathy patients, 4 lupus nephritis patients and 13 healthy controls). Dual immunofluorescence staining of nephrin and IgG or ShcA, an adaptor protein of phosphorylated nephrin, was performed using the structured illumination microscopy.

[Results] There were 11 rFSGS and 3 non-recurrent (non-rFSGS) patients. In rFSGS patients, median (interquartile range) anti-nephrin abs before transplant or during a post-transplant recurrence were markedly high at 899 (831–1292) U/mL. Graft biopsies at 1hour post-reperfusion or during a post-transplant recurrence showed punctate IgG deposition co-localizing with nephrin that showed altered localization and increased expressions of ShcA. Nine of 11 rFSGS patients achieved remission, and graft biopsies after remission showed normal nephrin expression and no signals for

IgG and ShcA. Anti-nephrin abs decreased to 155 (53–367) U/mL in 5 patients with available samples at remission. In non-rFSGS patients, anti-nephrin abs were comparable with the controls regardless of the timing of sample collection. Their graft biopsies showed normal nephrin expression and no signals for IgG and ShcA.

[Discussion] Our results indicate an association between circulating anti-nephrin antibodies, the phosphorylation/localization of nephrin in the glomerulus, and disease activity.

Strikingly, elevated anti-nephrin antibodies were observed only in rFSGS but not in non-rFSGS or genetic FSGS cases. These findings indicate that anti-nephrin antibodies are an attractive candidate circulating factor responsible for rFSGS.

[Conclusions] Our results suggest that anti-nephrin abs are associated with rFSGS via nephrin phosphorylation. Larger studies including other ethnicities are required to confirm this finding and to determine the prevalence and incidence of post-transplant FSGS recurrence associated with anti-nephrin abs.

[Reference]

- 1) Watts AJB, Keller KH, Lerner GL, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease support a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:238–252.
- 2) Hattori M, Shirai Y, Kanda S, et al. Circulating nephrin autoantibodies and posttransplant recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2022;22:2478–2480.
- 3) Martin CE, Jones N. ShcA expression in podocytes is dispensable for glomerular development but its upregulation is associated with kidney disease. *Am J Transl Res.* 2021;13:9874–9882.

[Article]

- 1) Shirai Y, Miura K, Ishizuka K, Ando T, Kanda S, Hashimoto J, Hamasaki Y, Hotta K, Ito N, Honda K, Tanabe K, Takano T, Hattori M. A multi-institutional study found a possible role of anti-nephrin antibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Int.* 2024;105:608-617.

[Conference Presentation]

- 1) Yoko Shirai et al. Multi-institutional study of anti-nephrin autoantibodies in post-transplant focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Kidney Week 2023, American society of Nephrology at Philadelphia.* November, 2<sup>nd</sup> 2023.

## 2 4. 常染色体顕性(優性)多発性嚢胞腎における Splicing mutation と脳動脈瘤発症の関連性について

潮雄介、片岡浩史、眞部俊、星野純一  
(腎臓内科学)

〔目的〕 常染色体顕性(優性)多発性嚢胞腎 (ADPKD) は最も多い遺伝子腎疾患である。重要な合併症として脳動脈瘤があり、一般人口よりも 5-10 倍の発症リスクを有するとされる。これまで我々は ADPKD における遺伝子変異の研究をおこなってきた。脳動脈瘤発症には PKD1mutation が、中でも splicing mutation と frameshift mutation が関連していると報告している。しかし splicing mutation には Exon skipping, Intron retention, Intron retention with cryptic site などに細分化され、それぞれが脳動脈瘤発症に関連しているかは不明である。本研究では splicing mutation の Exon skipping, Intron retention, Intron retention with cryptic site と脳動脈瘤発症について調べた。

〔方法〕 事前に各患者においては次世代シーケンサーにて遺伝子変異について同定した。患者の血液検体から RNA 抽出後に cDNA 合成を行なった。cDNA 合成後に変異を有するエクソンの前後にプライマーをたて、RT-PCR を行なった。RT-PCR 後に電気泳動を行い変異部位のバンドを確認した。PCR product を purification した後、サンガー法にて splicing mutation 部位がどの変異タイプなのかを同定し、脳動脈瘤発症の有無との関連性を検討する。

〔結果〕 現在、解析を行なっている

〔今後の展望〕 これまで当科より ADPKD における脳動脈瘤には truncating mutation が若年発症に関連していると報告してきた。そのため splicing mutation において intron retention よりも Exon skipping や Intron retention with cryptic site に脳動脈瘤発症が多いと予想する。また ADPKD において PKD1 遺伝子より発現される PC1 が欠損すると、血管内皮細胞機能障害により脳動脈瘤発症に寄与する可能性が示唆されている。このことから nontruncating mutation より truncating mutation の方が脳動脈瘤発症は多いと予想する。現在検体数を増やすために遺伝子検査を行い、検討を行う予定である。

〔結論〕 現在、解析を行なっている

〔文献〕

- 1) H. Kataoka, Stroke: Vascular and Interventional Neurology. 2022;2:e000203
- 2) Mouad Hamzaoui, Hypertension. 2022;79:2542–2551.

## 25. マウス中大脳動脈永久閉塞モデルおよび一過性閉塞モデルにおける遠隔虚血コンディショニングと低体温療法の有効性

齋藤萌子、星野岳郎、石塚健太郎、北川一夫  
(脳神経内科学)

〔目的〕 我々は中大脳動脈永久閉塞に対して遠隔虚血コンディショニング (RIC : remote ischemic conditioning) により、脳軟膜動脈吻合を介した側副血行を発達させ脳保護効果が観察される事を報告している 1)。従来より効果が示されている低体温療法と RIC の脳保護効果を、永久閉塞モデルおよび一過性虚血再灌流モデルにおいて比較検討することを目的とした。

〔方法〕 成熟 C57BL/6 雄マウスを用いてイソフルレン吸入麻酔下で左中大脳動 (MCA) を露出させ嗅索より近位部を永久閉塞または一過性閉塞(45 分間)した。MCA 閉塞から 70 分間の脳皮質血流をモニターした。RIC 群は MCA 永久閉塞 30 分後または一時閉塞 5 分後から両側下肢鼠径部でカフを用いて 200mmHg の負荷をかけ 5 分間駆血 5 分間解放を 4 回反復した。対照群は遠隔虚血負荷なしで同じ時間麻酔をかけ偽負荷を行った群とした (Sham 群)。低体温療法は MCA 閉塞から 70 分間体温を 33°C に保持した (低体温群)。MRI による虚血領域の体積、24 時間後の神経症状スコア(0 無症状-14 重度)、TTC 染色による最終梗塞体積を比較した。

〔結果〕 永久閉塞後の MRI 虚血体積は Sham 群( $49.7 \pm 2.1 \text{ mm}^3$ )に対して RIC 群( $34.2 \pm 5.5 \text{ mm}^3$ ,  $p=0.004$ )、低体温群( $40.9 \pm 10.3 \text{ mm}^3$ ,  $p=0.098$ )で RIC により縮小を認めた。神経症状スコア中央値は Sham 群(7.5)に対して RIC 群(4.5,  $p=0.006$ )、低体温群(6,  $p=0.0096$ )で RIC および低体温とも良好であった。最終梗塞体積は Sham 群( $45.4 \pm 3.2$ )に対して RIC 群( $31.9 \pm 2.8 \text{ mm}^3$ ,  $p=0.008$ )で縮小を認めたが、低体温群( $39.5 \pm 8.5 \text{ mm}^3$ ,  $p=0.071$ )は縮小効果は見られなかった。一過性閉塞後の Sham 群、RIC 群、低体温群の MRI 梗塞体積( $37.5 \pm 8.7 \text{ mm}^3$ ,  $16.2 \pm 9.0 \text{ mm}^3$ ,  $14.2 \pm 8.0 \text{ mm}^3$ )、神経症状スコア(4, 2.5, 2.5)、最終梗塞体積( $33.6 \pm 7.0 \text{ mm}^3$ ,  $12.6 \pm 8.2 \text{ mm}^3$ ,  $10.7 \pm 5.6 \text{ mm}^3$ )のいずれも、RIC および低体温で有意な改善効果が観察された。

〔考察〕 マウス中大脳動脈一過性閉塞モデルでは RIC および低体温とも脳梗塞縮小および神経症状改善効果が観察された。一方、永久閉塞モデルでは低体温療法の効果が乏しく RIC により有意な脳梗塞縮小および神経症状改善効果が観察された。

〔結論〕 脳梗塞急性期の病態における RIC は、脳梗塞縮小および神経症状改善効果が期待される。

〔文献〕

1) Saito M, Hoshino T, Ishizuka K., et al. (2022) Transl Stroke Res. 2024;15:41-52.

〔発表論文〕

1) Saito M, Hoshino T, Ishizuka K, et al. J Neurosci Res. 2024 Dec;102(12):e70003.

## 26. 50歳以上の多発性硬化症患者における疾患修飾薬治療の有無が疾患活動と障害進行に及ぼす影響について（後ろ向きコホート研究）

根東明広、池口亮太郎、北川一夫、清水優子  
（脳神経内科学）

〔目的〕 多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は若年女性に好発する中枢神経の自己免疫性脱髄性疾患である。疾患修飾薬(disease modifying drug: DMD)が有効であり、再発や障害進行の抑制に寄与している。加齢に伴い疾患活動性が低下すると考えられているが、高齢MS患者におけるDMD投与の是非については、一定の見解が得られていない。<sup>1)</sup>

〔方法〕 50歳以上のMS患者において、DMD治療群と無治療群間で、再発の有無、障害度の悪化、二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive MS: SPMS)への移行を比較し、これらのリスク因子について検討した。各項目は、Wilcoxon検定、 $\chi^2$ 二乗検定を用い比較し、各因子は、ロジスティック回帰分析を行った。交絡因子は傾向スコアを用い調整した。

〔結果〕 50歳以上のMS患者は76例（女性が55例）、平均発症年齢は $37\pm 10$ 歳、最終受診時の平均年齢は $57.6\pm 6.3$ 歳だった。DMD治療群は51例、無治療群は25例であった。50歳以上の再発率はDMD治療群で33%、無治療群で48%であり、両群間で有意差はなかった( $p=0.72$ )。総合障害度評価尺度(Expanded Disability Status Scale: EDSS)3.0以上の割合も有意差はなかった( $p=0.28$ )。 Kaplan-Meier曲線で、再発までの期間を比較したが、有意差はなかった。50歳時点でのRRMS患者は61例、SPMSへ移行した患者は15例(25%)だった。単変量解析では、最終受診時の年齢が高い患者( $p=0.027$ )、50歳時のEDSSが3以上の患者( $p=0.031$ )、50歳時点で脳幹病変を有する患者でSPMSに移行した割合が高かった( $p=0.009$ )。ロジスティック回帰分析では、最終受診時の年齢(単位オッズ比1.5、 $p=0.027$ )と50歳時点で脳幹病変(オッズ比30、 $p=0.018$ )がリスク因子として抽出された。

〔考察〕 50歳以上のMS患者において、両群間で再発、障害度の進行、SPMSへの移行について差は見られず、50歳以上での疾患活動性の低下が示唆された。この結果は邦人の評価となっている点が既報告と異なるが先行研究と同様の結果であった。<sup>2)</sup>一方で、一部の50歳以上の患者ではDMD治療でも再発や障害の進行が認められた。機能予後不良因子を有する症例が治療群と異なる傾向があり、判断は難しいが、機能予後不良因子のない症例や脳幹病変のない症例については、中止を検討できる可能性があるものと考えられた。

〔結論〕 これらの結果より、50歳以上の患者に関しては、DMDの中止が慎重に検討されるが、機能予後不良因子を有する例や脳幹に病変が見られる例ではDMDの継続や新規にDMDを導入することが検討される。

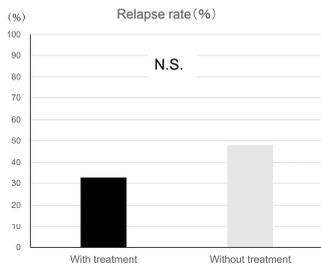


図1. 高齢 MS 患者における治療群、非治療群での再発率の比較

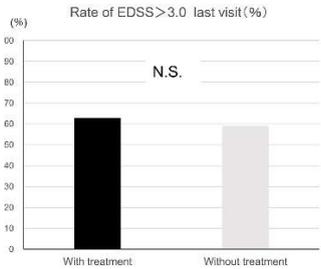


図2. 高齢 MS 患者における治療の有無による最終受診時の EDSS の比較

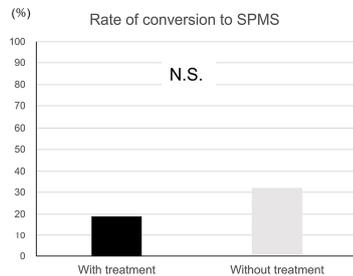


図3. 高齢 RRMS 患者における治療有無による SPMS への進行の比較

[文献]

- 1) Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V: Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008, 79: 1368-74.
- 2) Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al.: Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*. 2020, 267: 3518-27. [10.1007/s00415-020-10029-9](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10029-9)

[発表論文]

- 1) Disease Activity and Progression of Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. Akihiro Kondo, Ryotaro Ikeguchi, Kazuo Kitagawa, Yuko Shimizu. *Cureus* 15(12): e49927. DOI: [10.7759/cureus.49927](https://doi.org/10.7759/cureus.49927)

[学会発表]

- 1) 根東明広. Disease Activity and Progression of Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. 第65回日本神経学会学術大会、東京、2023

## 27. 抗 MOG 抗体関連疾患 5 症例における脳病理学的検討

池口亮太郎<sup>1</sup>、小原三千代<sup>1</sup>、増井憲太<sup>2</sup>、清水優子<sup>1</sup>、藤堂謙一<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>脳神経内科学、<sup>2</sup>病理学 (人体病理学・病態神経科学分野))

〔目的〕 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患 (MOGAD) は、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、脳炎、視神経炎などを呈すること中枢神経の自己免疫性炎症性疾患である。ここ数年、大脳病変を呈するサブグループも認知されてきているが、脳病理を検討した研究は少なく、病態についても明らかでないことが多い。本研究は、腫瘍様脳病変を呈した MOGAD5 例において脳病理学的検討を行い、その病態を明らかにすることを目的とする。

〔方法〕 2015 年 1 月から 2024 年 10 月の間に、当院に入院し腫瘍様脳病変を呈した患者のうち、抗 MOG 抗体陽性かつ脳生検を行った患者について臨床的・病理学的特徴について検討した。CD3、CD4、CD8、CD20、CD68、CD79a、CD138、C9neo、GFAP、SM131、MOG などの免疫染色に加え、EVG の染色を行った。本研究は本学倫理委員会の承認を得ている。

〔結果〕 2015 年 1 月から 2023 年 4 月の間に、腫瘍様脳病変を呈した患者のうち抗 MOG 抗体が陽性かつ脳生検を施行した患者は 5 例であった。平均発症年齢は 26.8 歳 (range 15~55 歳)、男性が 4 例であった。髄液検査では 4 例で細胞数が上昇していた。頭部 MRI では、4 例で基底核から側頭葉にかけて Gd 増強効果を伴う病変を呈し、1 例は open-ring 状の Gd 増強効果を伴う側脳室周囲の白質病変を呈した。いずれもステロイド治療・血液浄化療法を行い、治療反応性は良好であった。再発は 3 例でみられた。脳病理では、5 例とも脱髄が認められ、4 例で MOG の染色性が低下していた。5 例で血管周囲にリンパ球浸潤を認め、3 例で B 細胞優位、1 例で T 細胞が優位、1 例では T 細胞と B 細胞が同等であった。1 例で血管炎の所見、1 例では “actively demyelinating lesions” の所見が認められた。

〔考察〕 今回の検討では、既報告同様に全ての患者で炎症性脱髄の所見が認められた。代表的な中枢神経の炎症性脱髄性疾患である多発性硬化症 (MS) では、病理学的に炎症性脱髄の所見を示す (一次的脱髄)。一方、MS の類縁疾患である視神経脊髄炎関連疾患では、脱髄所見は呈するもののアストロサイトが一次的に障害されるため二次的脱髄と認識されている。これまでの我々の検討では、髄鞘の構成物である MOG の脱落も認められ、一次的な脱髄であることが示唆された。また自験例では急性期中枢神経病変に B 細胞優位のリンパ球集簇が 3 例でみられた (1 例は T 細胞優位、1 例では T 細胞と B 細胞が同等)。既報告では、ほぼ全例が T 細胞優位のリンパ球集簇を示しており、我々の検討における特徴的な所見であった。<sup>2,3</sup> また本例では補体の軽度の補体沈着はみられたが、視神経脊髄炎関連疾患で見られるような顕著な沈着はみられなかった。また 1 例で血管炎の所見、1 例で MS にみられる “actively demyelinating lesions” の所見が認められたことから、MOGAD は炎症性脱髄性疾患であるが臨床像は様々であり、heterogeneous な疾患であることが示唆された。

〔結論〕 MOGAD は脱髄に加え T 細胞優位のリンパ球浸潤を呈することが知られている。本研究の結果から、MOGAD は B 細胞主体のリンパ球浸潤を呈しうることに加え、血管炎の所見や MS でみられる “actively demyelinating lesions” を示すことが明らかとなった。また、腫瘍様脳病変を呈する患者においては、MOGAD を鑑別に挙げる必要がある。

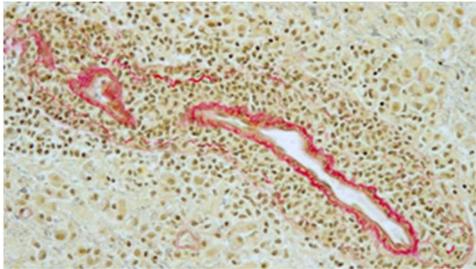


図 1. 抗 MOG 抗体関連疾患の急性期における脳病理学的所見 (EVG 染色)  
MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein

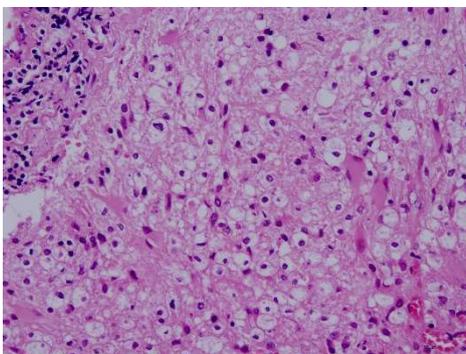


図 2. 抗 MOG 抗体関連疾患の急性期における脳病理学的所見 (HE 染色)  
MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein

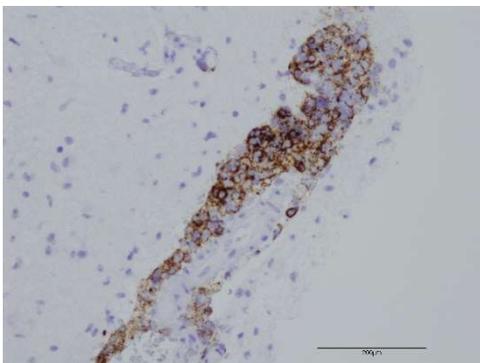


図 3. 抗 MOG 抗体関連疾患の急性期における脳病理学的所見 (CD20 染色)  
MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein

〔文献〕

- 1) Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R., et al. (2017) Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 140(12): 3128-3138
- 2) Takai Y., Misu T., Kaneko K., et al. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 143(5): 1431-1446
- 3) Höftberger R., Guo Y., Flanagan E.P., et al. (2020) The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*. 139(5): 875-892

## 28. ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーの自然歴研究および新規バイオマーカー開発

木原祐希<sup>1,2</sup>、石黒久美子<sup>1</sup>、多賀祐喜<sup>3</sup>、七字美延<sup>1</sup>、本橋裕子<sup>4</sup>、佐藤孝俊<sup>1</sup>、大和雅之<sup>2</sup>、小牧宏文<sup>4</sup>、石垣景子<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>小児科学、<sup>2</sup>先端生命医科学研究所、<sup>3</sup>株式会社ニッピ° バイオマトリックス研究所、<sup>4</sup>国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科)

〔目的〕 ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー (Ullrich Congenital Muscular Dystrophy : UCMD) は、*COL6A1*、*COL6A2*、または *COL6A3* 遺伝子変異による VI 型コラーゲンの異常が原因で発症する希少疾患である。乳児期から筋緊張低下、筋力低下、関節拘縮を示し、疾患進行とともに歩行困難や呼吸筋力低下が顕著となる<sup>1)</sup>。本疾患に対する根本治療は未確立であり、現状はリハビリテーションなどの支持療法のみが行われている。しかし、動物実験レベルでは、iPS 細胞由来間葉系前駆細胞の治療効果が報告されるなど<sup>2)</sup>、今後ヒト臨床が行われることは想像に難くない。しかし、希少疾患であるがゆえにその自然歴や有効なバイオマーカーについての報告は限られており<sup>3)</sup>、臨床的な評価ができない可能性があるという問題が存在している。そこで、本研究では UCMD 患者の自然歴を調査し、同時に疾患進行に関連する新規バイオマーカー候補の特定を目的として、研究を行っている。

〔方法〕 本研究では遺伝学的または筋病理学的診断により確定された 5 歳から 20 歳の UCMD 患者 10 人とした。6 か月ごとに GMFM (Gross Motor Function Measure : 粗大運動能力尺度) および呼吸機能を評価し、半年ごとに、2 年間にわたり経時的な変化を記録している。バイオマーカーとしては、血中の IV 型コラーゲン由来ペプチド (物質 A) および関連する一般生化学項目を測定し、疾患進行に関連すると予想される血中マイクロ RNA の発現量も分析している。

〔結果〕 本研究は進行中であり、中間解析結果を報告する。GMFM スコアと呼吸機能に強い正の相関 ( $r=0.763$ ,  $P=0.0021$ ) が見られた。(図 1)

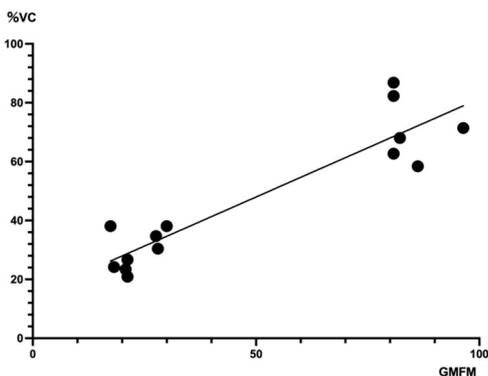


図 1. 呼吸機能と GMFM の相関

物質 A の血中濃度と GMFM 間には統計的に有意な相関は認められなかった ( $r=-0.19$ ,  $P=0.62$ ) が、経時的に観察した個別患者の変化では、全例で運動機能スコアが低下する中、物質 A の血中濃度が上昇する傾向が確認された。(図 2)

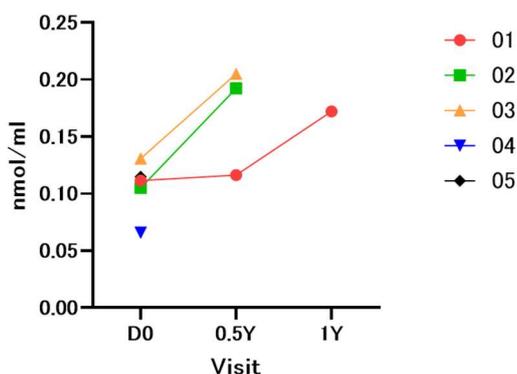


図 2. 患者ごとに見た物質 A の血中濃度推移

〔考察〕 これまで、前方視的に UCMD の自然歴を調査した研究はない。GMFM のスコアが呼吸機能に相関していたことは、GMFM が UCMD の運動機能評価スケールとして妥当なものであるということを示しているとも考えられ、ヒストリカルコントロールとしての自然歴研究を継続する。

VI型コラーゲンは基底膜の構成成分として知られており、その異常で発症する UCMD では基底膜の脆弱性がある可能性が高い。そのため、基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲン特異的な分解産物(物質 A)の濃度変化は、UCMD の病態特異性や代謝パターンの変化を反映していると考え、バイオマーカーの候補として設定した。中間解析ではあるが、患者ごとの推移を見ると、物質 A の血中濃度は運動機能の悪化と連動して上昇する傾向があり、疾患進行の指標として有望であると考えられる。

〔結論〕 本研究により、GMFM は UCMD の運動機能評価尺度として妥当な評価スケールであるということが証明できそうであり、研究結果は今後のヒストリカルコントロールとして有用なデータとなるだろう。また、物質 A は UCMD の進行を反映するバイオマーカー候補としての可能性が示された。自然歴研究と並行し、血中バイオマーカーの長期的な変動を評価することで、UCMD の進行状態や治療効果判定において物質 A を含む複数の指標を用いた包括的な診断・評価体制の構築が求められる。今後、マイクロ RNA の解析を含め、さらに詳細な検討を行う予定である。

〔文献〕

- 1) Foley, A. R., Mohassel, P., Donkervoort, S., Bolduc, et al. (1993) C. G. in GeneReviews (eds M. P. Adam et al.)
- 2) Harada, A, Goto M, Hidetoshi S, et al. (2021) Frontiers in Cell and Developmental Biology :9.
- 3) Koutsoulidou, A, Phylactou, L. A. (2020) Methods & clinical development. 18 : 230-239

29. Bacteriological examinations on microorganisms isolated from the pharyngeal mucosa of pediatric patients with Kawasaki disease

Ayane Ikebata, Yuki Suzuki, Yuki Kihara and Satoru Nagata  
(Department of Pediatrics)

[Purpose] To identify the etiology of Kawasaki disease

[Methods] We have performed bacteriological examinations on microorganisms isolated from the pharyngeal mucosa of pediatric patients with Kawasaki disease <sup>1), 2)</sup>.

[Results] We had isolated the multidrug-resistant  $\alpha$ -haemolytic streptococci strain from the mucosa of 3/4 cases which is a novel species in the genus *Streptococcus* <sup>3)</sup>.

[Discussion] Antimicrobial resistance of this strain could transfer horizontally among  $\alpha$ -haemolytic streptococci. These data may explain the reason why pathogens have not been known so far and the disease shows resistance to multidrug.

[Conclusions] The novel multidrug-resistant  $\alpha$ -haemolytic streptococci strain may cause some of Kawasaki disease.

[Reference]

1) Nagata S., Yamashiro Y., Ohtsuka Y., et al. (2009) *Immunology*. 128: 511-520

2) Nagata S. (2019) *Front. Pediatr.*, Volume 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00018>

3) Takeaki W., Atsuya H., Emi T., et al. (2022) *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 29 : 316–322



### 30. DPP4 阻害薬によるラット腸管関連性肝障害モデルに対する肝線維化抑制効果

末吉亮<sup>1</sup>、山田進<sup>1</sup>、川上万留実<sup>2</sup>、田邊賢司<sup>2</sup>、世川修<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>小児外科学、<sup>2</sup>総合医科学研究所)

〔目的〕 短腸症候群(Short Bowel Syndrome; SBS)患者の予後改善には、腸管関連性肝障害(Intestinal failure associated liver disease; IFALD)を克服することが喫緊の課題といえる。我々は経口糖尿病薬である DPP4 阻害薬(DPP4-I)を用いて、血中 GLP-1 及び GLP-2 上昇の効能により、ラット SBS モデルにおいて肝酵素を低下させる肝保護作用を報告してきた<sup>1</sup>。今回、中心静脈栄養+SBS モデルを施行したラット IFALD モデルを用いて、DPP4-I による肝線維化に対するの効能を検討したため、こちらに報告する。

〔方法〕 生後 8 週の SD ラットを以下の 2 群、DPP4-I 群:IFALD モデル[SBS+中心静脈栄養]+DPP4 阻害薬投与(n=7)、Control 群:IFALD モデル+生理食塩水投与(n=7)に分類し、比較検討した。手術 21 日後にラットを犠死せしめ、組織(肝臓、血清)を採取した。肝線維化を評価するため、Sirius-red 染色、 $\alpha$ -SMA 抗体による蛍光組織染色による検討を行った。 $\alpha$ -SMA 抗体での検討については画像解析ソフト ImageJ による定量化を施行した。また、メカニズムの評価として血清 GLP-1, GLP-2, TGF- $\beta$  を ELISA 法にて測定した。

〔結果〕 Sirius-red 染色において、Control 群では 7 匹中 2 匹に門脈周囲の肝線維化像を認めたのに対して、DPP4-I 群では肝線維化所見は認めなかった(図 1)。 $\alpha$ -SMA 抗体染色では、 $\alpha$ -SMA 抗体陽性領域が DPP4-I 群で有意に減少していた[DPP4-I 群:  $0.180 \pm 0.053\%$ , Control 群:  $0.281 \pm 0.031\%$ ,  $P < 0.01$ ]。血清 GLP-1 は DPP4-I 群で有意に上昇していた[DPP4-I 群:  $102.0 \pm 83.7$  pM/mL, Control 群:  $48.4 \pm 18.0$  pM/mL,  $P < 0.05$ ]。血清 GLP-2 は有意差は認めなかった[DPP4-I 群:  $3.73 \pm 3.66$ , Control 群  $3.69 \pm 1.66$ ]。血清 TGF- $\beta$  は DPP4-I 群で有意に減少していた[DPP4-I 群:  $21.8 \pm 20.6$ , Control 群  $42.7 \pm 37.8$ ,  $P < 0.05$ ]。

〔考察〕 DPP4 阻害薬はラット IFALD モデルにおいて、有意に肝線維化を抑制していた。そのメカニズムとして、DPP4 阻害薬による GLP-1 上昇により、TGF- $\beta$  活性の抑制が関与していることが示唆された。

〔結論〕 本研究により DPP4 阻害薬の肝線維化抑制効果が明らかとなり、経口薬による短腸症候群の新たな治療戦略に繋がることが期待される。

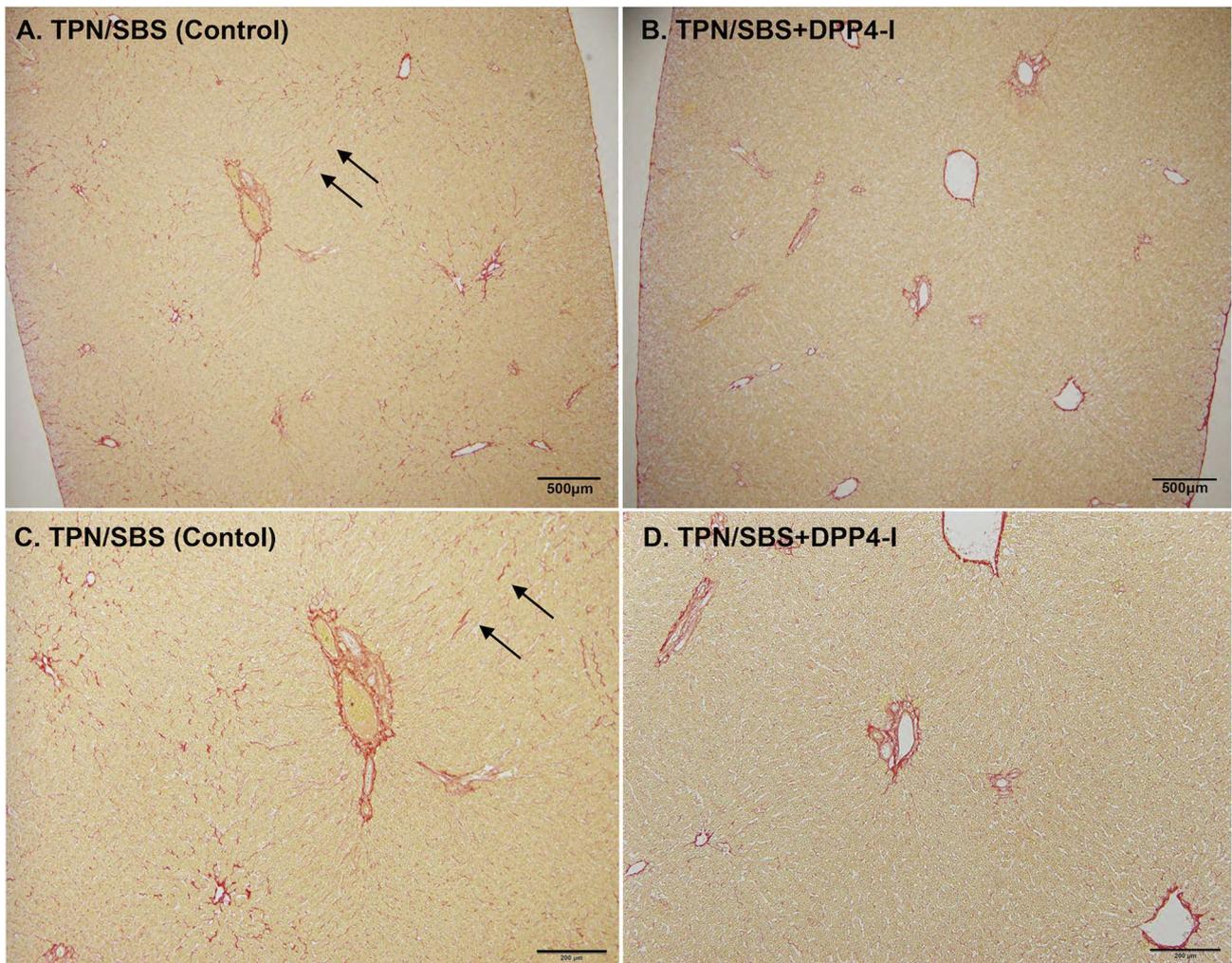


図 1 : Sirius red 染色

- A. TPN/SBS(Control) 群: 低倍率 門脈領域に肝線維化所見を呈している。  
 B. TPN/SBS+DPP4-I 群: 低倍率 肝線維化所見を認めない。  
 C. TPN/SBS(Control) 群: 高倍率 門脈領域に肝線維化所見を呈している。  
 D. TPN/SBS+DPP4-I 群: 高倍率 肝線維化所見を認めない。

〔文献〕

- 1) Sueyoshi R., Furuhashi N., Ishii J., et al. (2022) *Pediatr Surg Int.* 39(1):21

〔学会発表〕

- 1) Sueyoshi R., Ishii J., Yamada S., et al. Decrease in liver fatty accumulation and fibrosis in rat intestinal failure associated liver disease models through dipeptidyl peptidase IV inhibition. The 56th Annual Meeting Pacific Association of Pediatric Surgeons, Bali, Indonesia 2023/9.  
 2) 末吉 亮、古橋 七海、川上 万留実、他. DPP4 阻害薬によるラット IFALD モデルに対する肝保護作用、第 60 回日本小児外科学会学術集会、大阪、2023/6  
 3) 末吉 亮、古橋 七海、川上 万留実、他. DPP4 阻害薬によるラット腸管関連性肝障害モデルに対する肝線維化抑制効果、第 10 回東京女子医科大学・早稲田大学研究交流セミナー、2024/2