

□第12回国際医療福祉大学学会学術大会 教育講演□

難病に挑む

吉良 潤一¹

I. はじめに

難病とは文字通りに診断と治療が難しい病気のことといえる。日本では2015年1月1日より施行の難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)により、指定難病の4要件が定められている。それは、①発症機構が明らかでない、②治療法が確立していない、③希少な疾患である、④長期の療養が必要であることである。我が国では指定難病として医療受給者証を交付されている患者は、約100万人にのぼる。また、指定難病にはあたらぬが、これらの要件を満たす、未指定や未診断の難病に相当する人も少なくない。本稿の主題は、このような根治療法のない難病患者さんに対して私たちは何ができるということである。1つは今いる患者さんに対してできること、そしてもう1つは未来の患者さんに対してできることに分けて述べたい。今いる患者さんに対しては、私たちが20年以上に渡って取り組んできた難病患者と家族への支援活動について紹介し、それを通じて思うことを述べたい。そして、未来の患者さんに対しては主に神経難病の病態解明と治療法開発をめざした難病の謎を紐解く分子の探求についての私たちの取り組みを紹介したい。

II. 神経難病のメカニズムとは

神経難病は、神経変性疾患と神経免疫疾患が代表である(図1)。神経変性疾患には、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症などがある。なかには単一遺伝子の変異による遺伝性のものがあるが、大部分は孤発性・非遺伝性で多因子性のものである。いずれも神経系への異常蛋白の蓄積(プロテノパチー, proteinopathy と総称される)が契機となって

発症すると考えられている。認知症を呈するアルツハイマー病やレビー小体型認知症は、患者数が多いため指定難病には含まれていないが、同様にプロテノパチーに含まれる。不溶性の異常蛋白の蓄積機序としては、seeding theory が有力である。異常蛋白がシードとなって正常蛋白をリクルートし、 α ヘリックスから β シートへ構造変換させ凝集体を形成する。Cross seedingとって、amyloid β , Tau, α -synuclein, TDP43などが一緒に凝集することもある。これらのプロテノパチーに対しては、蓄積蛋白に対する抗体療法や分解酵素、産生阻害薬などの開発が進められているが、十分な治療効果が確立しているとはいえない。その理由の1つには、治療導入時には病態が進行していて、異常蛋白がたとえ除去されても神経障害が不可逆性となっていたりグリア炎症が持続したりすることがあげられる。したがって、発症前診断などでより早期から治療介入をすることが必要と考えられるようになっている。

他方、神経免疫疾患には、責任自己抗原が同定されたものと、責任抗原も含めて自己免疫機序が明らかでないものがある。自己抗原が未同定なものの代表が、多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)や慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)などの脱髄疾患である。MSに対しては種々の分子標的薬が実用化され、急性の再発はよく抑えられるようになったが、慢性的な障害の進行には効果が乏しい現状である。

図1, 2に示すように、多くの神経免疫疾患では神経系の機能分子に対する自己抗体が発見され、新しい疾患概念が形成されてきている。たとえば、アストロサイトの水チャネルであるアクアポリン4に対する自

¹ 国際医療福祉大学大学院 医学研究科 トランスレーショナルニューロサイエンスセンター長・福岡薬学部教授・福岡中央病院脳神経センター長

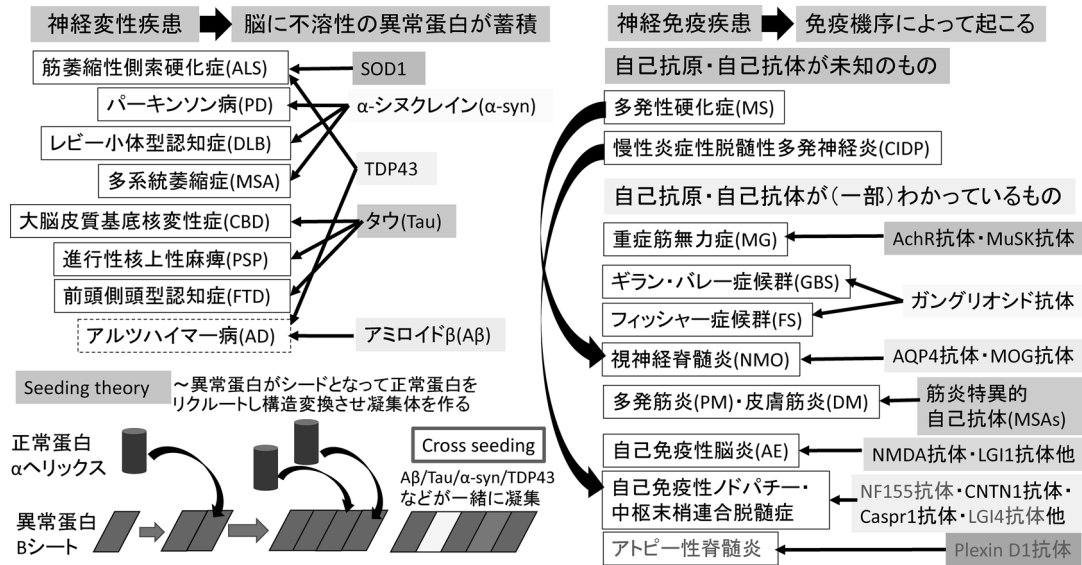


図1 代表的な神経難病と病態機序

己抗体の発見から、脱髄疾患とされていた視神経脊髄炎が、自己免疫性アストロサイトパチーという疾患概念に作り変えられた。また哺乳類などの高次脳機能を担う有髄神経線維の跳躍伝導に不可欠なランビエ絞輪部に局在する neurofascin 155 (NF155) や leucine rich repeat LGI family member 4 (LGI4) に対する IgG4 クラスの自己抗体を私たちは発見し、これが Autoimmune Nodopathy という新しい疾患概念の形成に大きく貢献した^{1,2)}。これらの責任自己抗原が確立した神経免疫疾患では、モノクローナル抗体製剤により、抗 B 細胞療法 (抗 CD20 抗体, 抗 CD19 抗体), 抗サイトカイン療法 (抗 IL6 受容体抗体), 抗補体療法 (抗 C5 抗体), 抗胎児性 Fc 受容体抗体療法 (IgG 自己抗体の分解促進) などが臨床応用され、大きな治療効果を発揮している。次に、このカテゴリーに属し、私たちが発見したアトピー性脊髄炎とその病態に関わる自己抗体について紹介する。

Ⅲ. アトピー性脊髄炎における抗 plexin D1 抗体の発見

私は、1997年に神経障害性疼痛を主徴とするアトピー性脊髄炎という新しい指定難病を報告し (図3)^{3,4)}、本疾患において一次痛覚ニューロンに特異的に発現する plexin D1 に対する IgG2 抗体を発見した (図4)⁵⁾。アトピー性脊髄炎は、アトピー性皮膚炎、

気管支喘息、アレルギー性鼻炎などの患者に起こる脊髄炎である。頸髄が侵されやすく、四肢遠位のジンジン感や変動する運動麻痺 (多くは片麻痺) が長く続くのが特徴である⁶⁾。アトピーに関連した神経障害としては、小児期に起こる Hopkins 症候群 (喘息発作後の急性の脊髄前角・前根障害による弛緩性麻痺)、中年期に好発する好酸球性肉芽腫性血管炎 (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, EGPA) による多発単神経炎がよく知られている。アトピー性脊髄炎は、好発年齢は両者の中間に位置し、それぞれとの移行がある。本疾患患者の90%以上では四肢の不快感 (神経障害性疼痛) が持続し、罹病期間が長くなるにつれて感覚障害が悪化する^{6,7)}。血漿交換が、アトピー性脊髄炎の神経障害性疼痛の改善に有効であることから⁸⁾、何らかの自己抗体の関与を考えた。

神経系は、血液脳関門や血液末梢神経関門で守られているので、自己抗体は作用しにくい。後根神経節は血液末梢神経関門がないので、抗神経抗体が作用し得る。そこで、マウス後根神経節標本を作製し、患者血清を用いた組織免疫染色を行った。その結果、患者血清 IgG が後根神経節の isolectin B4 陽性、P2X3 陽性の小型無髄ニューロン (痛覚ニューロン) を反応することを見出した⁵⁾。後根神経節ライセートを用いたウェスタンブロットでは、患者 IgG が 220 kDa のパン

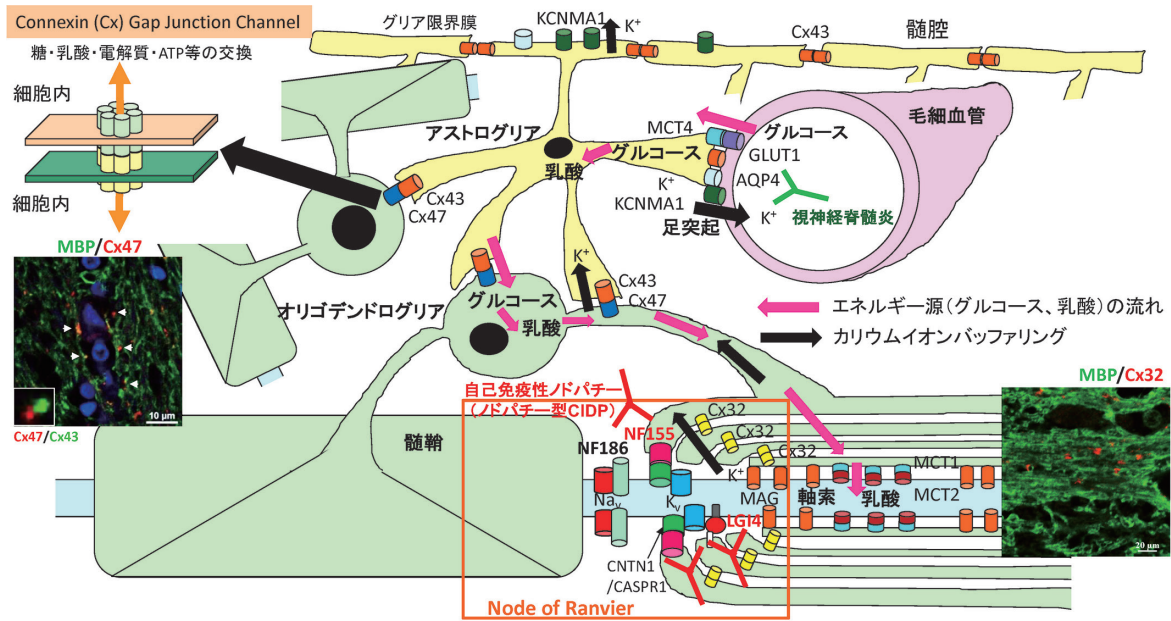


図2 ヒトの脳機能を支える神経機能分子とそれに対する自己抗体

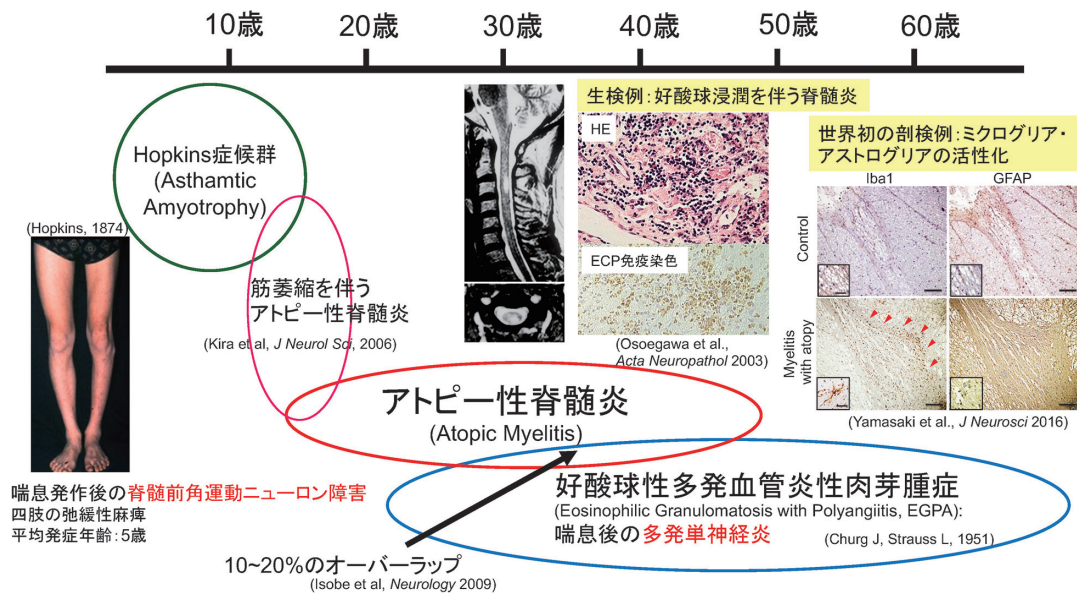


図3 アトピー性脊髄炎 (指定難病116) の位置づけ

ドと反応したので、マウス後根神経節抽出蛋白の患者IgGによる免疫沈降物で220 kDaのバンドを切り出し、液体クロマトグラフィー・質量分析を行った結果、責任抗原がplexin D1であることが判明した⁵⁾。plexin D1は神経軸索伸長や免疫に関わるセマフォリン3, セマフォリン4Aの受容体で、後根神経節の小型ニューロンに発現していた。plexin D1の細胞外部分のリコンビナント蛋白による前吸収や、plexin D1を恒常的に発現する細胞のノックダウンにより、患者血清IgG

の反応性が消失することから、責任抗原がplexin D1であることが確定できた。さらに、抗plexin D1抗体陽性患者血清IgGのマウスへの髄注(受け身移入)により、痛覚過敏(アロディニア)とphosphorylated ERK免疫染色による後根神経節小型ニューロンの活性化を再現できた⁹⁾。したがって、抗plexin D1抗体は、血液神経関門のない後根神経節から侵入し一次痛覚ニューロンを活性化して痛みを起こすと考えられた(図4)。

ミクログリア介在性神経障害性疼痛 (Yamasaki et al., *J Neurosci* 2016)

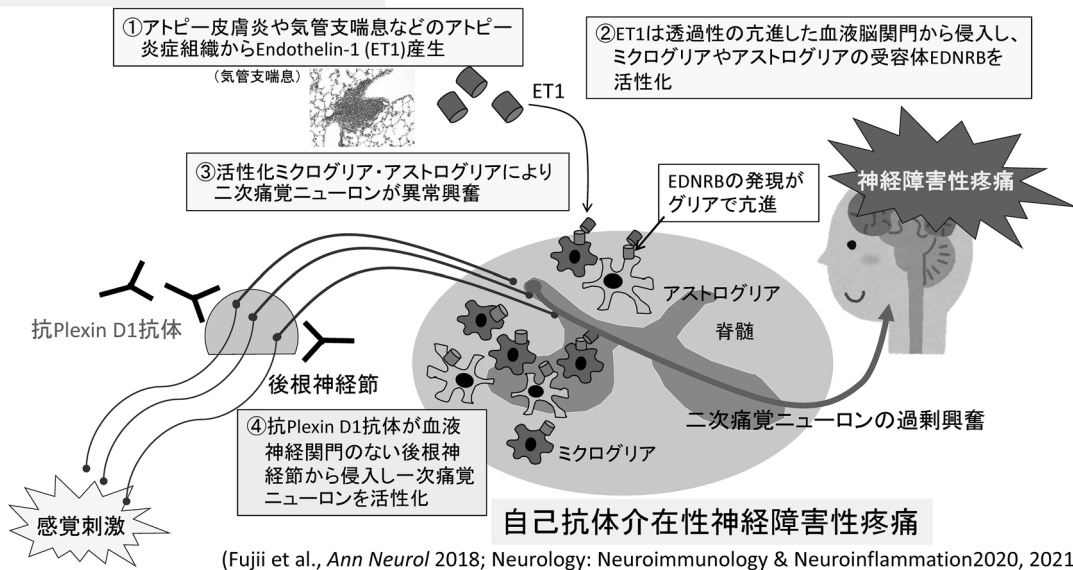


図4 アトピーに関連した神経障害性疼痛の発生機序

IV. 抗 plexin D1 抗体が関与する病態とその広がり

抗 plexin D1 抗体陽性患者は、原因不明の神経障害性を呈する患者連続 110 例中 11 例 (10%) で認められ、健常対照 45 例中には陽性例はなく、有意に陽性率が高かった ($p = 0.034$)⁵⁾。陽性者は、①女性が多い、②若年発症、③アトピーと関連、④灼熱痛が多い、⑤電流知覚閾値検査で痛覚閾値の異常 (C 線維異常) を呈する、⑥免疫療法で改善などの特徴があった⁵⁾。また、5/11 例 (45.5%) で、疼痛領域に一致した発赤、腫脹、熱感といった自律神経障害による末梢血管運動障害の症候がみられた。これは、副交感神経線維にも plexin D1 が発現しているためと考えられた。抗 plexin D1 抗体陽性者では、血漿交換により抗体価の減少とともに、痛みが軽快し、numerical rating scale でのスコアの改善や、C 線維 (痛覚線維) 電流閾値検査での異常の改善がみられた⁵⁾。さらに、舌痛症を主徴とする painful trigeminal neuropathy や¹⁰⁾、神経障害性疼痛のみを呈する小径線維ニューロパチー (small fiber neuropathy)⁹⁾、線維筋痛症でも、約 10% で抗 plexin D1 抗体が陽性となることがわかった。今後、これらの疾患でも抗 plexin D1 抗体陽性者は、抗体価を指標に免疫療法の対象となることが考えられる。

抗 plexin D1 抗体の発見を契機として、世界的にも

神経障害性疼痛患者で新たな抗神経抗体の発見の報告が相次ぎ、自己免疫性神経障害性疼痛 (Autoimmune Neuropathic Pain) という新しい疾患概念が形成されてきている。今後も神経系の機能分子に対する新規自己抗体の発見から神経難病の病態解明が進むと期待される。

V. アトピー性脊髄炎におけるグリアの痛みへの関わり

アトピー性脊髄炎の病態を解明するために、私たちは、アトピー性皮膚炎や気管支喘息を成熟期のマウスに誘導した。驚いたことに、これらのアトピー疾患マウスは痛覚過敏を呈した¹¹⁾。このメカニズムとして、アトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアトピー炎症組織から endothelin-1 (ET1) が産生され、ET1 は全身のアトピー性炎症に伴い透過性の亢進した血液脳関門から侵入し、ミクログリアやアストログリアの受容体 endothelin receptor type B (EDNRB) を活性化した (図 4)¹¹⁾。活性化ミクログリア・アストログリアは、脊髄後角の二次痛覚ニューロンを活性化し、神経障害疼痛を生じることを明らかにした。このことは、グリア細胞が、痛覚の閾値を調整する上で重要な役割を担っていることを示している。一方、乳児期のマウスにアトピー性気管支喘息を誘導すると、ミクログリアは細

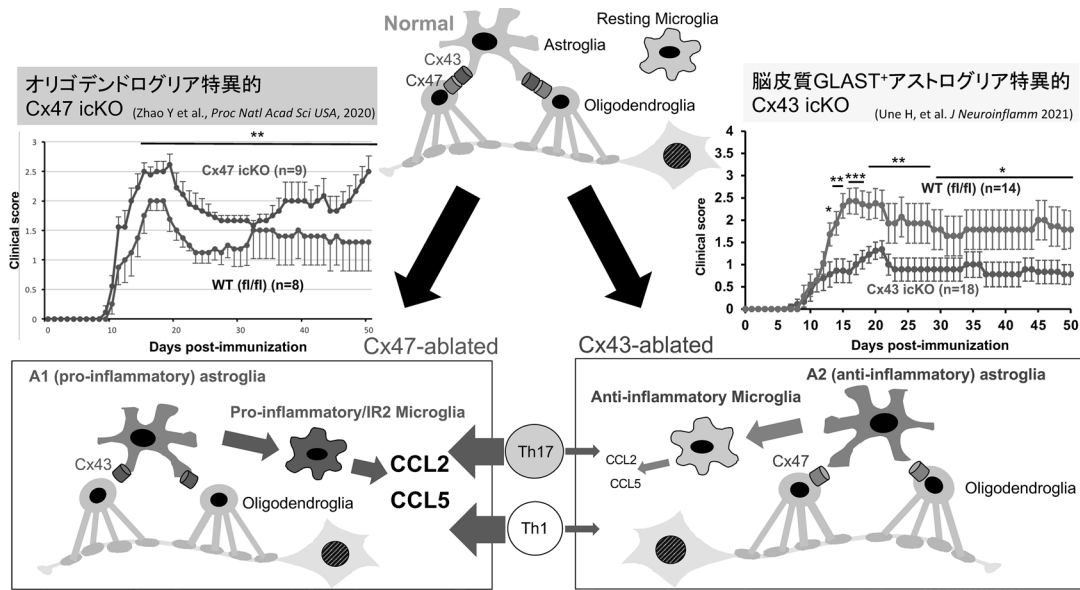


図5 グリアコネクシンによる脳内炎症環境の制御

胞体や突起が萎縮した dystrophic microglia に変化し、マウスは社交性の低下や常同行動の亢進など自閉症様の行動を呈した¹²⁾。これは、ミクログリアが思春期(脳の発達期)に不要なシナプスの刈込をしているが、アトピーマウスの dystrophic microglia ではその刈込が不十分となり、過剰なシナプスが残存し自閉症様となることが示された。このことは、疫学調査で自閉症のリスクとしてアトピー疾患があげられていることを、基礎的な面から説明している。このように、アトピーはコモンな疾患で、先進諸国では急増しているが、神経系に幅広く影響を及ぼしていることを、私たちは一連の研究で明らかにできた。

VI. 神経難病におけるグリア炎症

神経変性疾患では異常蛋白の蓄積が引き金となって、本来は保護的なグリア細胞が異常に活性化(グリア炎症化)する。異常蛋白の蓄積が始まってある期間(critical period)を過ぎると、その後に異常蛋白量を減らしてもグリア炎症は軽減せず、non-cell autonomous 機序により不可逆性に神経細胞死が進行する。神経免疫疾患とされるMSにおいても、免疫機序を契機としてグリア炎症が惹起され、脱髄と軸索変性が進行する(二次進行型)。したがって、グリア炎症を鎮静化させ保護的なグリアに戻すことが不可欠だが、グリア

炎症を標的とした治療薬は開発されていない。これは、グリア細胞が極めて多様で、標的細胞や標的分子を絞りにくいことが、大きな理由となっている。

私たちは、神経系の機能分子をある特定の時期にある特定の中枢神経系細胞で欠失させる inducible conditional knockout (icKO) マウスや、Tet-Off システムにより異常蛋白を特定の時期にある特定の中枢神経系細胞にだけ発現させるトランスジェニックマウスを樹立し、自己免疫や異常蛋白の蓄積で引き起こされるグリア炎症とそれに続いて起こる神経細胞死や脱髄の鍵となる分子を明らかにしてきた。その一例として、次にグリアコネクシン(connexin, Cx)のグリア炎症における役割について紹介する。

VII. グリアコネクシンの新たな役割の発見

Cxは細胞間で gap junction (GJ) チャネルを形成し、情報・エネルギー伝達を通じて恒常性を維持している(図2)。私たちは、MSの急性期病巣ではオリゴデンドログリアのCx47やアストログリアのCx43が脱髄範囲を越えて広範に脱落すること、慢性期病巣では髄鞘が再生してもCx47は脱落したままだが、Cx43はアストログリオシスを反映して顕著に発現が亢進することを報告した^{13,14)}。グリアCxの脱落によるGJチャネルの破綻は、代謝的な面で脳の恒常性の維持を

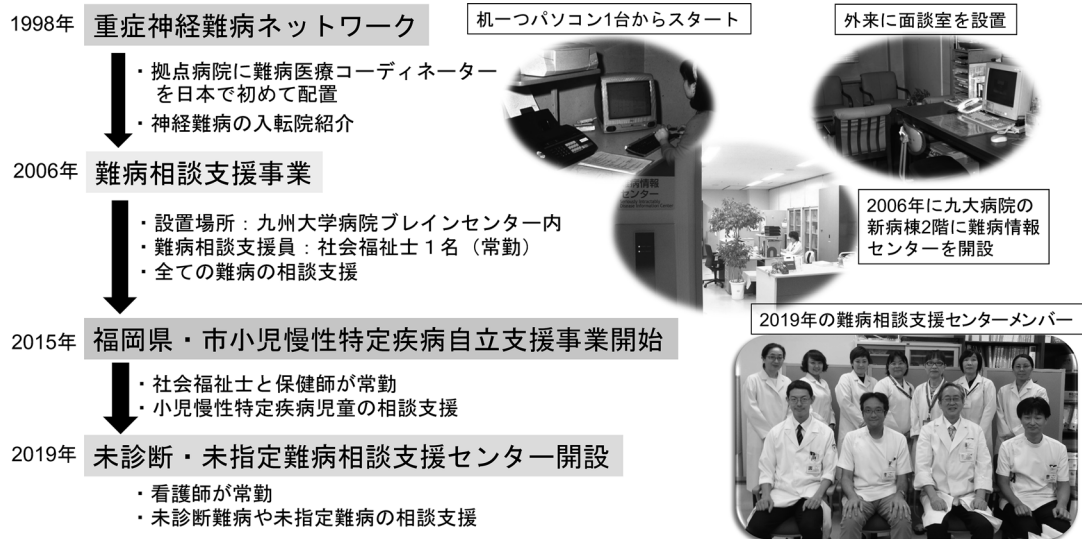


図6 福岡県における難病相談支援事業 22年の歩み

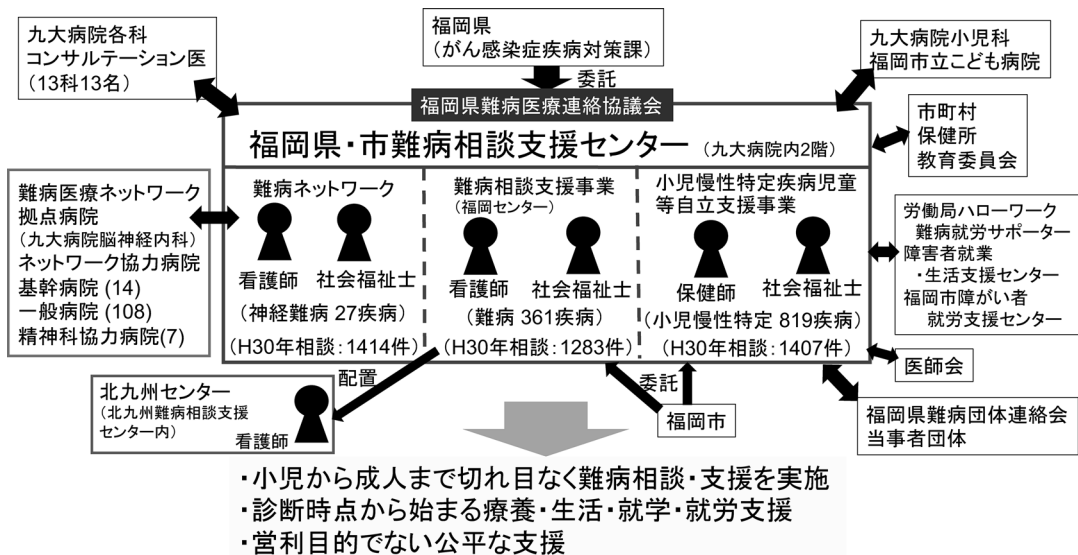


図7 福岡県・福岡市難病医療相談支援センター体制 (2019年度)

大きく損ない、組織障害を増悪させると考えられる。そこで、私たちは、オリゴデンドログリア特異的・時限的にCx47を脱落させた、Cx47 inducible conditional knockout (icKO) マウスを作成した。成人期にCx47をオリゴデンドログリアで脱落させた後に、髄鞘蛋白で免疫して、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) を誘導した¹⁵⁾。すると、驚いたことに、急性期からEAEが重症化し、慢性期には再発性となり障害が進行し、新たな二次進行型MSモデルを作成できた (図5)¹⁵⁾。このマウスでは、脳脊髄のRNAのマイクロアレイや組織免疫染色による解析から、アストログ

リアが炎症性のA1 astrogliaに変化し、ミクログリアが炎症性になりCCL2やCCL5などの炎症性ケモカインを産生し、中枢神経系にTh17細胞などの自己免疫細胞を呼び込むことがわかった¹⁵⁾。一方、脳アストログリア特異的・時限的にCx43を欠失させたCx43 icKOマウスでは、EAEが急性期から慢性期に著しく軽減した¹⁶⁾。このマウスでは、アストログリアは抗炎症性のA2 astrogliaに変化し、ミクログリアも抗炎症性となっていた¹⁶⁾。したがって、脳のグリアCxは、代謝的な面のみならず、脳の炎症環境を制御していることが示された。これらのグリアCxを標的とした治療法を、これらのモデルマウスで進めている。今後、

異常蛋白蓄積や自己免疫機転の抑制と並行してグリア炎症の制御療法の開発が進むことで、神経難病の治療が大きく進展すると期待される。

Ⅷ. 今いる難病患者への取り組み

最後に今いる難病患者への取り組みについて簡潔に紹介する(図6)。私は1998年に多くの皆さんといっしょに福岡県重症神経難病ネットワークを設立した。これは難病コーディネーターを導入した日本で初めての神経難病ネットワークだった。全身の筋肉が麻痺してくる人工呼吸器管理下の筋萎縮性側索硬化症患者さんをはじめとして重症神経難病の方が長期療養できる施設を紹介し療養支援することを目的としたものである。2006年には難病相談支援センターを設立し、成人の全ての難病患者さんを対象に就労支援や生活支援を行う事業をスタートした。2015年には新生児から小児期の患者さんを対象に福岡県・福岡市小児慢性特定疾病児童等自立支援事業を始めた。これにより福岡県では、小児から成人まで切れ目なく難病相談・支援を実施できる体制が整った。2019年には、未診断・未指定難病相談支援センターを九州大学病院内に設置し、診断が難しくまだ診断がついていない方への対応を始めた(図7)。これらのセンターでは、年間4,000件に上る相談事業を行っている。このようにして、福岡県では現在、日本でも最も先進的な難病患者への取り組みがなされている。これには福岡県など行政側の尽力も大きい。また、1999年から難病のケアの勉強会を開始し、2013年には日本難病医療ネットワーク学会を設立できた。これは、当事者団体も含めて多職種がつどって勉強する全国的にも貴重な学会へと成長している。私は23年間福岡県難病医療連絡協議会長および福岡県・福岡市難病相談支援センター長を務めて思うのは、重度の障害を抱えていても患者さん自身が自分の意志で生き方を決めるAutonomy(自律)の大切さである。難病になってもその人らしい人生を送ることができるようチームで支援する体制を作っていくことが大事である。

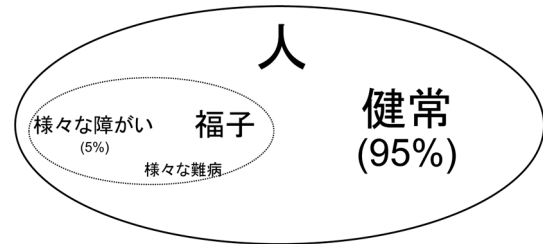


図8 障がいと健常

Ⅸ. おわりに

数はまだ少ないが、脊髄性進行性筋萎縮症などで画期的な遺伝子治療や分子標的療法が開発され、疾病の進行が大きく改善してきている。本当に嬉しい限りだが、このような治療法には数千万円から数億円の治療費がかかる。それを誰がどうやって負担し、sustainableな医療制度や社会の仕組みを作っていくのかが大きな課題となっている。2013年4月に施行された障害者総合支援法において、障害者の定義に「難病等(治療方法が確立していない疾病その他の特殊の疾病であって政令で定めるものによる障害の程度が厚生労働大臣の定める程度である者)」が追加された。これにより、我が国では難病も障害の一つに位置付けられた。私は福岡市社会福祉審議会障がい者福祉分科会の会長を2003年以来18年間務め、様々な障がいを抱えている方とともに福岡市の障がい者施策の立案に関わってきた。人類の95%は健常者として生まれるが、5%の方は生まれながらに障害を抱えている(図8)。加えて、生きていく過程で様々な障害を背負う方が増えてくる。我が国の民間伝承では、障害を持って生まれた子は福子(ふくこ、ふくご)といわれ、かえって障害児のいる家は栄えるという。そのような家では家族全員が心をあわせて仕事に励む結果が、その家を繁栄させることにつながるともいわれている。難病の発症には多様な遺伝子の変異や多型、そして環境要因が関わっているので、人類の多様性の中で必ず一定の割合で、障害や難病は発生する。私たちが人類として人類社会を築いている以上、誰にでも難病や障害は発症し得るものである。したがって、人類社会は高額な医療費の負担に対しても、それを担うべき責務があると考えます。私たちは、難病患者・障がい者

とともに全ての人がその人らしく生きていくことができるよう sustainable な仕組みを作っていく努力が大切である。

文献

- 1) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive neuropathy. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015; 2: 960-971
- 2) Ogata H, Zhang X, Inamizu S, et al. Optic, trigeminal and facial neuropathy related to anti-neurofascin 155 antibody. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7(11):2297-2309, doi: 10.1002/acn3.51220
- 3) Kira J, Yamasaki K, Kawano Y, et al. Acute myelitis associated with hyperIgEemia and atopic dermatitis. *J. Neurol. Sci.* 1997; 148: 199-203
- 4) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, et al. Acute myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 676-679
- 5) Fujii T, Yamasaki R, Inuma K, et al. A novel autoantibody against plexin D1 in patients with neuropathic pain. *Ann. Neurol.* 2018; 84(2): 208-224
- 6) Isobe N, Kira J, Kawamura N, et al. Neural damage associated with atopic diathesis: a nationwide survey in Japan. *Neurology* 2009; 73: 790-797
- 7) Ainiding G, Yamashita K, Torii T, et al. Clinical disability progression and platelet GP IIb/IIIa values in patients with atopic myelitis. *J. Neuroimmunol.* 2012; 246: 108-112
- 8) Murai H, Arahata H, Osoegawa M, et al. Effect of immunotherapy in myelitis with atopic diathesis. *J. Neurol. Sci.* 2004; 227: 39-47
- 9) Fujii T, Lee E-J, Miyachi Y, et al. Anti-Plexin D1 antibodies relate to small fiber neuropathy and induce neuropathic pain in animals. *Neurology* 2021; 8(5): e1028. doi: 10.1212/NXI.0000000000001028
- 10) Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, et al. Painful trigeminal neuropathy associated with anti-Plexin D1 antibody. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020; 7: e819. doi: 10.1212/NXI.0000000000000819
- 11) Yamasaki R, Fujii T, Wang B, et al. Allergic inflammation leads to neuropathic pain via glial cell activation. *J. Neurosci.* 2016; 36(47): 11929-11945
- 12) Saitoh BY, Tanaka E, Yamamoto N, et al. Early postnatal allergic airway 1 inflammation induces dystrophic microglia leading to excitatory postsynaptic surplus and autism-like behavior. *Brain Behavior and Immunity* 2021; 95: 362-380, doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.008
- 13) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto- antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol.* 2012; 123: 887-900
- 14) Masaki K, Suzuki SO, Matsusita T, et al. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013; 8(8): e72919
- 15) Zhao Y, Yamasaki R, Yamaguchi H, et al. Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117 (4): 2160-2169, doi: 10.1073/pnas.1901294117
- 16) Une H, Yamasaki R, Nagata S, et al. Brain gray matter astroglia-specific connexin 43 ablation attenuates spinal cord inflammatory demyelination. *J. Neuroinflammation* 2021; 18: 126. doi: 10.1186/s12974-021-02176-1