

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの治療反応性

飯島 正博

(臨床神経 2011;51:1012-1014)

Key words : CIDP, 経静脈免疫グロブリン (IVIg), 一塩基多型 (SNP), 遺伝子発現, 治療反応性

はじめに

CIDP は再発性・進行性の、四肢における運動感覚障害を特徴とする炎症性末梢神経疾患である。脳脊髄液の蛋白細胞解離をきたし、病変部神経における周膜下浮腫、節性脱髄、マクローファージをはじめとする炎症細胞の浸潤が本疾患の病理学的特徴とされる。さらに免疫調整にかかわる各種薬剤や治療（副腎皮質ステロイド、経静脈免疫グロブリン (IVIg)、血液浄化）の有効性がランダム化比較試験 (RCT) で確立されており、これらから自己免疫性機序の病態への関与が支持されている。なお、同じ炎症性脱髄疾患であるギラン・バレー症候群では副腎皮質ステロイドの単独療法の有効性が証明されておらず、液性免疫が病態の主体と考えられているのに対し、CIDP では液性のみならず細胞性免疫もふくむ複雑な病態が推測されている。今回は IVIg 治療反応性別の single nucleotide polymorphism (SNP) による遺伝子多型解析と、生検神経における疾患特異的/IVIg 治療反応性に対応する遺伝子発現の解析結果を報告する。

1. IVIg 治療反応性を反映する臨床像

アメリカ神経学会の診断基準により診断した CIDP 312 例を、IVIg 治療反応性により Responders (199 例) と Non-responders (113 例) に分類し、それぞれの臨床的特徴を比較した。

治療までの罹病期間は治療反応性への影響因子であることが判明したため、罹病期間をマッチさせた上で解析を施行した。その結果、筋萎縮と複合筋活動電位 (CMAP) 低下が Non-responders に有意に相関した。両者とも軸索障害を反映する因子であることから、IVIg 治療反応性はすなわち一次性的軸索障害を反映することが示唆された。同様の解析は時期をずらした別集団でも再解析をおこなったが結果は同様であり、このことから一次性的軸索障害が顕著な症例は IVIg 治療反応性の乏しい可能性が示唆される。

2. IVIg 治療反応性を反映する遺伝子多型

アメリカ神経学会の診断基準により診断した CIDP 100 例 (Responders 86 例, Non-responders 14 例) について、炎症性脱髄疾患の候補遺伝子の SNP 解析を施行し、治療反応性に宿主主要因がかかわっている可能性を検討した。候補遺伝子には末梢神経の構成因子や免疫関連因子を選択し、スクリーニングとして coding & regulatory SNP について治療反応性別の相関解析を施行した。これらで有意性を示した遺伝子について、既知の全 SNPs について連鎖不平衡ブロックの有無を検出した。その結果、juxtaparanode の構成因子である transient axonal glycoprotein-1 (TAG-1) の 3SNPs が構成する連鎖不平衡ブロックが示された。さらにブロックを構成する SNP ハプロタイプ/ディプロタイプの治療反応性との相関解析でも有意性が示された。TAG-1 は軸索とミエリンの両者に発現する接着分子であり、軸索ではカリウムチャンネルの正常な発現および分布を規定するとされる。機能的ないし器質的な脱髄をきたした際に TAG-1 がどのような動態を示すか動物モデルをもちいた検討を開始しつつある。

3. 生検神経における遺伝子発現

3-A. CIDP で発現亢進を示す遺伝子群

アメリカ神経学会の診断基準により診断した CIDP 11 例、コントロール 2 例について、末梢神経における網羅的な遺伝子発現を GeneChip (Affymetrix) により解析した。解析法は発現量に着目した fold change (>2.0) に加え、omix 解析として有意 ($p < 0.0001$) な遺伝子機能 (gene ontology) を抽出した。CIDP では免疫応答、抗原提示などの免疫関連因子の遺伝子発現が亢進していたのに対し、コントロールでは通常の細胞恒常性にかかわる遺伝子が CIDP にくらべ顕著であった。免疫関連遺伝子について、遺伝子間の相互作用に着目した pathway 解析からは、MHC class II や ICAM-1 など B/T cell 系に関連する分子だけでなく、補体やサイトカイン・ケモカインなど免疫系を構成する広範な因子がおおむね CIDP では亢進していた。

3-B. IVIg 治療反応性を反映する遺伝子群

ここでは IVIg に良好に反応する Responders と、反応の乏しい Non-responders の分類以外に、Responder の治療後の経過を加味して IVIg 後も症状が安定している群 (Responders) と、治療に対し改善を示すにもかかわらず、短期間で再発するため頻回の IVIg 投与が必要となる Responders with IVIg dependence (RID) を定義し、RID を加えた 3 群間で遺伝子発現プロファイルの特徴を検討した。

前項と同様、GeneChip による網羅的な発現解析から Hierarchical tree を作成したところ、Non-responders は RID より Responders に近いことが示された。そこで Non-responders と Responders の間で発現量に差異 (fold change > 4.0) を示す遺伝子群を抽出し、これに特徴的な gene ontology を抽出した。その結果、Non-responders で有意に亢進する機能はひとつもない一方で、Responders で亢進する遺伝子群では刺激応答や恒常性が特徴的な機能であった。この実験系にはシュワン細胞や炎症細胞以外の要素がかかわる遺伝子の発現量変化は検出されないことから、Non-responders を特徴づける遺伝子群の機能にはこれら以外、たとえば軸索特異的な要素がかかわっている可能性が示唆される。また RID で、Responders/Non-responders にくらべ発現の亢進が顕著な遺伝子機能として、液性・免疫性の両者が関与する免疫応答が示された。以上をまとめ、遺伝子発現解析からみた CIDP の治療戦略として、1) Responders には従来型の RCT で有効性が示されている免疫療法、2) Non-responders には Responder と同様の免疫療法と、それ以外の病態に介入する治療法、標的としてたとえば軸索の機能を修飾しうる新規治療法が有効性を示す可能性が期待される。また、3) Responder with IVIg dependence には、Responder でおこなう免疫療法は妥当ではあるものの、より強力あるいは継続的な免疫抑制が必要となる可能性が考えられる。

おわりに

CIDP の病態理解が進むにつれ、多様な臨床像とそれらを規定する因子 (バイオマーカー) を明らかにする必要性が指摘されてきている。IVIg 治療反応性は、CIDP の病態にかかわる有望な指標であることが、臨床解析、遺伝子多型解析、遺伝子発現解析のいずれからも支持され、なかでも軸索機能と治療反応性との強い相関性が示唆される。

文 献

- 1) Iijima M, Koike H, Katsuno M, et al. Polymorphism of transient axonal glycoprotein-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16 Suppl 1:52-55.
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-195.
- 3) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 2009;73:1348-1352.
- 4) Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1040-1043.
- 5) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:326-332.
- 6) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology* 2005;64:1471-1475.
- 7) Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol* 2003;162:1149-1160.
- 8) Traka M, Goutebroze L, Denisenko N, et al. Association of TAG-1 with Caspr2 is essential for the molecular organization of juxtaparanodal regions of myelinated fibers. *J Cell Biol* 2003;162:1161-1172.
- 9) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-618.

Abstract**Therapeutic responsiveness in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy**

Masahiro Iijima, M.D.

Department of Neurology, Nagoya University

CIDP is autoimmune-associated peripheral neuropathy characterized by motor and sensory disturbances in each limb. While various phenotypes have been reported in CIDP, the essential pathogenesis is not elucidated yet. Clinicopathological study indicated axonal dysfunction (muscle atrophy and decreased compound muscular action potentials) is one of the most important factors in IVIg Non-responders. Furthermore, single nucleotide polymorphism (SNP) haplotype/diplotype analysis within a linkage disequilibrium block indicates transient axonal glycoprotein 1 (TAG-1), which controls proper distribution of potassium channels in juxtaparanode, is an important factor for IVIg responsiveness. Gene expression analysis of biopsied nerves supported the hypothesis that CIDP pathogenesis is involved in humoral and cellular immune system. With respect to IVIg responsiveness, expression profiles indicate whole CIDP patients need conventional immune-modulating therapies in somewhat, while we should re-consider how to use them. From aspects of gene expression results, Non-responders need not only conventional immune-modulating therapies but also other original modalities which could intervene the pathogenesis except Schwann/inflammatory cells while Responders with IVIg dependence should need stronger and longer immune-suppression.

(Clin Neurol 2011;51:1012-1014)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), Intravenous immunoglobulin (IVIg), single nucleotide polymorphism (SNP), gene expression, therapeutic responsiveness
