



2020年7月3日
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

筋痛性脳脊髄炎 (ME/CFS)の自律神経受容体抗体に関連した 脳内構造ネットワーク異常を発見

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 病院放射線診療部 (佐藤典子部長) および神経研究所免疫研究部 (山村 隆特任研究部長) の研究グループは、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群の自律神経受容体に対する自己抗体に関連した脳内構造ネットワーク異常を明らかにしました。

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) は、労作後の極端かつ遷延する体調悪化を特徴とし、睡眠障害、高次脳機能障害、自律神経障害などを認める難治性疾患です。最近の研究では、自律神経系の神経伝達物質であるノルアドレナリンやアセチルコリンの受容体に対する自己抗体が ME/CFS の病態に関与する可能性が示されています (注1)。今回、我々は MRI 画像を用いた構造ネットワーク解析 (注2) を行い、抗自律神経受容体抗体価との関連について調べました。その結果、抗 $\beta 1$ および抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体抗体が、ME/CFS 患者の痛みを始めとする様々な症状を説明しうる脳内の特定の部位の異常と結びついていることが明らかとなりました。

■研究の背景

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) は、長い期間 (半年以上) にわたって強い疲労感が続き、全身の脱力などによって、日常生活を送るのが困難になる原因不明の病気です。さまざまな症状が現れますが、例えば、簡単な家事を行っただけで、翌日から1週間ベッドから起き上がれないという症状など、身体的負荷のあとに極端な消耗 (労作後の消耗) が起こることが一つの特徴です。そのほか、睡眠障害 (過眠や不眠、熟眠感がないなど)、認知機能障害 (記憶障害、集中力低下、脳に霧 (もや) がかったような状態) を通常伴います。その他、立っていることができない (起立不耐)、音・光・匂いの刺激や多種多様な化学物質に耐えられない (刺激過敏症や化学物質過敏症)、頭痛、関節痛、筋肉痛のために生活の質が極端に低下するといった症状もみられます。また、原因不明の発熱や、腹痛・下痢、体温調節が困難になるといった症状も比較的多くの患者さんで見られます。

この病気は、発熱、咽頭痛、下痢などの風邪でみられる症状のあと発症することが多いことから、さまざまなウイルスが引き起こす疾患であることが共通認識になっています。一方で、脳画像研究によって「脳内炎症」が認められるという報告や、免疫系の異常を示す論文、免疫療法の有効性を示す医師主導治験の結果など、新しい知見が報告されるようになりました。

この病気の診断は、上に記載したような症状があることと、他の病気によるものではないことを検査などで確認すること (除外診断といいます) によって行われますが、診断がなか

なかつかないケースが多いのが実情です。その理由としては、患者さんによって症状の組み合わせが異なること（ある患者さんでは痛みの症状は乏しいなど）、病院で受ける血液検査や脳画像検査では異常が出ないこと、などがあげられます。また、原因や病態に基づいた根治療法はなく、活動量の調整（適切な休憩）や対症療法が試みられているのが現状で、この病気に対して保険適応が認められた治療法・薬剤はまだありません。今後治療薬の開発を進めるために、専門家が領域を超えて情報を共有することが重要と考えられます。私たちは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究班「筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群に対する診療・研究ネットワークの構築（研究代表者：山村 隆）」において、ME/CFS 診療を行っている内科医との連携を構築し、神経研究所免疫研究部と病院放射線診療部が連携して免疫学的解析・脳画像解析を進めています。

我々は先行研究（※）で、MRI の最新の拡散イメージング手法である拡散尖度画像（Diffusional Kurtosis Imaging: DKI）（注3）、拡散イメージングの新たな画像処理手法である神経突起イメージング（Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging: NODDI）（注4）を用いて右上縦束の異常を検出し、ME/CFS の症状である脳内処理作業やワーキングメモリの機能低下の原因である可能性を示しました。今回着目した脳内ネットワーク解析は統合失調症など通常のMRI画像では捉えられない脳内の機能異常を指摘可能な画像解析手法であり、ME/CFS の病態解明の糸口となるのではと考えられました。本研究はME/CFS 患者の脳内構造ネットワーク異常と抗自律神経受容体受容体抗体価との相関を調べ、抗自律神経受容体受容体抗体がME/CFS 患者の脳にどのような影響を与えているのかを明らかにすることを目的としました。

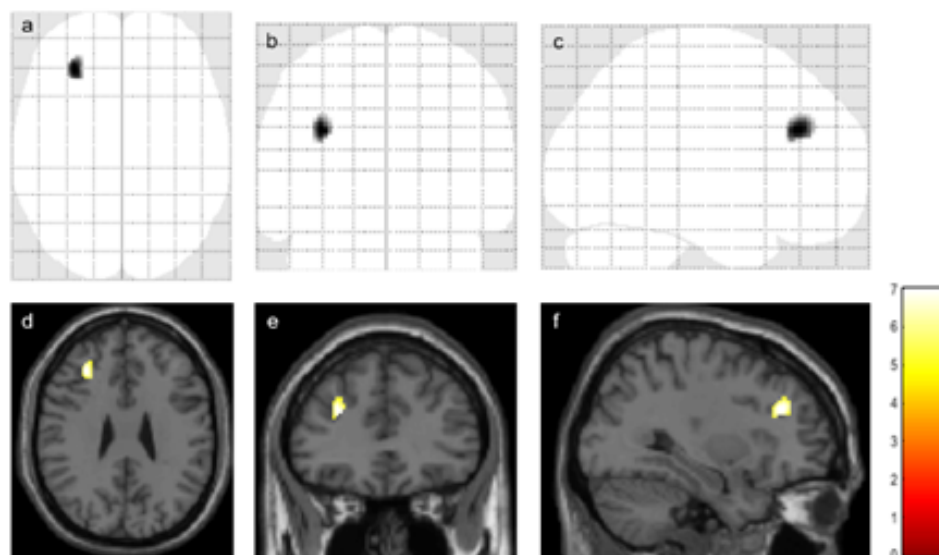
※Kimura, Yukio, et al. "Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 49.3 (2019): 818-824.

■研究の概要

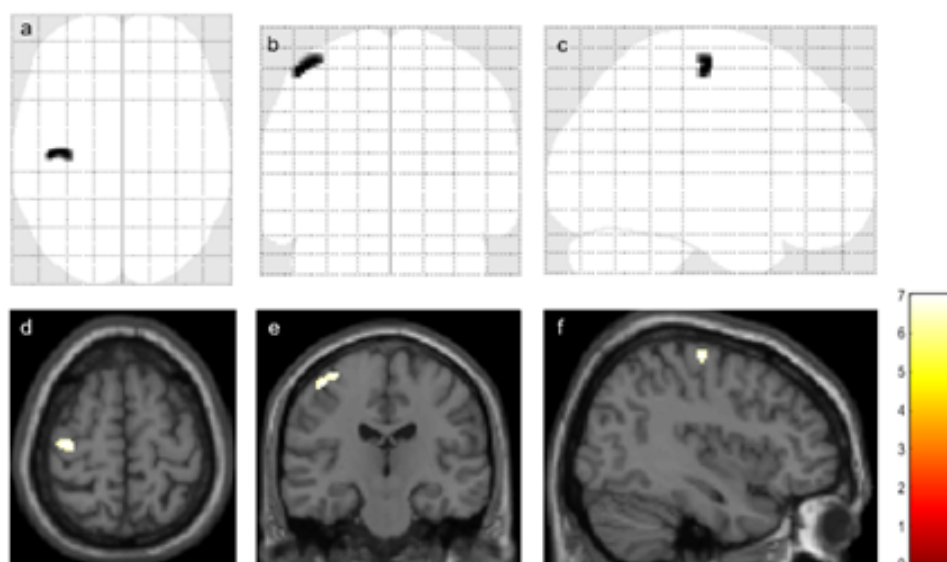
2015年10月から2019年10月までの間にNCNP病院を受診し、ME/CFSの国際的な診断基準を満たし、3テスラMRI撮像と自律神経受容体に対する自己抗体測定を実施した89名（男性13名、女性76名；平均年齢37.3歳、右利き手）を対象としました。測定した血清抗体は、抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体抗体、抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体抗体、抗M3アセチルコリン受容体抗体、抗M4アセチルコリン受容体抗体で、血液採取とMRI撮像は30日以内に実施されました。ネットワーク解析では、局所脳のネットワーク指標である次数、クラスタリング係数、媒介中心性、特徴的経路長とともに、全体脳のネットワーク指標であるスモールワールド性を解析しました（注5）。結果として抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体価と右背外側前頭前野の媒介中心性との間に正の相関、抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体自己抗体価と右中心前回の特徴的経路長との間に負の相関を認めました。

背外側前頭前野は注意力やワーキングメモリに関与する他、痛みの調整も担っています。したがって、抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体は右背外側前頭前野に微小な構造変化を引き起こし、注意力やワーキングメモリの低下、痛みの調整の異常をきたしている可能が考えられました。背外側前頭前野は上縦束が投射する部位であり、先行研究で示された右上縦束の異常に密接に関連していると考えられました。また、中

心前回は運動を司る部位として有名ですが、慢性疼痛患者では中心前回が活性化し、前頭前野、中心後回、視床を介して痛みの調整を行っていると考えられています。特徴的経路長の減少は持続的な痛みによる中心前回の活性化を反映していると考えられ、その原因として抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体自己抗体の存在が考えられました。



【図1】抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体価と媒介中心性との相関
抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体価と右背外側前頭前野との間に正の相関を認めた。



【図2】抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体自己抗体価と特徴的経路長との相関
抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体自己抗体価と右中心前回との間に負の相関を認めた。

■今後の展望

今回の発見により、抗 $\beta 1$ および抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体抗体が、ME/CFS 患者の痛みを始めとする様々な症状を説明しうる脳内の特定の部位の異常と結びついて

いることが明らかとなりました。自己抗体が脳内異常を引き起こすメカニズムについては不明であり、今後の検討が必要です。今回の研究の意義は3つ挙げられます。①今回異常が同定された右背外側前頭前野は、先行研究(※)で示された右上縦束と密接な関連があります。従ってME/CFSにおける右上縦束の重要性がさらに確実になりました。将来、脳画像解析がME/CFSの診断に活用されることが期待されます。②客観的な検査異常が確立していないME/CFSにおいて、この自己抗体が新たな血液診断バイオマーカーの一つとなる可能性が考えられます。③治療の観点から、この自己抗体を除去する、あるいは産生を減少させる治療法が抗体価の高い患者に有効な可能性が考えられます。

※Kimura, Yukio, et al. "Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 49.3 (2019): 818-824.

■用語の説明

注1) 自律神経系は意志とは無関係に作用する神経で、消化器・血管系・内分泌腺・生殖器などの不随意器官の機能を促進または抑制し調節する神経系です。互いに拮抗する交感神経と副交感神経からなり、神経伝達物質が各臓器にある受容体に作用し機能します。ノルアドレナリンは交感神経系の神経伝達物質で、 $\beta 1, \beta 2$ 受容体などを介して効果を発揮し、一方アセチルコリンは副交感神経系の神経伝達物質としてムスカリン受容体(M3、M4など)等を介して作用します。ME/CFS患者では、抗自律神経受容体抗体価が健常者と比較し有意に高いことが報告されています(※)。ME/CFSは体位性頻脈症候群(POTS)や体温調節障害、消化器症状などの自律神経異常がよくみられますが、自己抗体の存在により、自律神経系が変調をきたしている可能性が考えられています。

※Loebel, Madlen, et al. "Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome." *Brain, behavior, and immunity* 52 (2016): 32-39.

注2) 脳全体をネットワークとして捉える数理的解析のことを指します。各脳領域を接点(ノード)、機能的あるいは解剖学的結合を辺(エッジ)としてグラフを作成し、ノードとエッジの数理学的特徴を解析します。本研究ではTijmsらが提唱した、灰白質類似度を用いたネットワーク解析を行いました(※)。この方法を用いることにより、従来のネットワーク解析では困難であった個人毎のネットワーク解析を可能とし、抗体価との相関解析を行うことが可能となりました。

※Tijms BM, et al. "Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans." *Cerebral Cortex* 22 (2012):1530-41.

注 3) 非正規分布に従う確率密度分布を用いた拡散イメージング法。従来の拡散イメージング手法である拡散テンソル画像(DTI)と比較して、より組織の微細構造を反映した結果が得られると考えられています。

注 4) 非正規分布拡散画像の後処理の手法で、ワトソン分布と呼ばれる数理モデルを用いて、脳内の微細構造をコンパートメントモデルで解析し、神経軸索・樹状突起の密度や方向のばらつきの推定が可能となります。

注 5) 次数：あるノードが持つエッジの数。クラスタリング係数：あるノードの隣のノード同士がつながっている割合。媒介中心性：全ノードの組み合わせの最短経路において当該ノードを通過する割合。特徴的経路長：離れたノードをつなぐ最短経路。スモールワールド性：適度に分離し、適度に効率の良いネットワークを有していること。