

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群の免疫病態に関する研究

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

学籍番号 B5MD5029 氏名 小野紘彦

筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群 (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS) は極度の疲労を訴え、神経系、免疫系や内分泌系の様々な症状を呈する深刻な慢性疾患である。ME/CFS の原因や病態は不明な点が多いが、免疫系の異常がこれまで多く報告されており、自己免疫疾患と共通した病態が存在する可能性が指摘されてきている。近年では、リツキシマブを用いた B 細胞除去療法の有効性も注目されている。しかし、リツキシマブ治療の作用機序を含め、ME/CFS の免疫病態には不明な点が多い。また病因や病態が不明なため客観的なバイオマーカーがなく、診断に大きな問題がある。

本研究の目的は ME/CFS の末梢血リンパ球を解析し、ME/CFS に自己免疫疾患と共通する免疫病態があるかを検討する。また診断に有用なバイオマーカーを探索することである。

対象は Fukuda 基準、カナダ基準および国際的合意に基づく診断基準の 3 つの国際的な診断基準を全て満たした 60 人の ME/CFS 患者と年齢と性別をマッチさせた健常者とした。末梢血単核球細胞を分離し、T 細胞および B 細胞亜分画頻度および活性化状態をフローサイトメーターにより解析した。末梢血単核球細胞の B 細胞受容体レパトアを次世代シーケンサーを用いて解析し、多様性やクローナリティーを評価した。また有意差がみられたデータを用いて、受信者動作曲線を作成し、ME/CFS と健常者の予測判定性能について解析した。

結果は、ME/CFS 患者の末梢血 B 細胞亜分画解析では、メモリー B 細胞において、活性化マーカーである CD86 の発現の上昇およびプラズマブラストの CD40 の発現の上昇が認められた。ME/CFS 患者の末梢血プラズマブラスト頻度は重症度と相関していた。ME/CFS 患者のプラズマブラストでは *MX1* と *IFI16* のインターフェロン誘導性遺伝子発現が増加していた。B 細胞受容体レパトア解析では、ME/CFS 患者に免疫グロブリン重鎖遺伝子の V 領域、D 領域および J 領域に偏りが認められた。ME/CFS 患者末梢血 T 細胞亜分画解析では制御性 T 細胞の減少とセントラルメモリー T 細胞の活性化が認められた。受信者動作曲線解析では、偏位の認められた B 細胞受容体レパトアと制御性 T 細胞頻度が、ME/CFS を予測する指標として有用であることが示された。ME/CFS 患者末梢血では、T 細胞および B 細胞の活性化、制御性 T 細胞の減少、B 細胞受容体レパトアの偏り、インターフェロン誘導性遺伝子発現上昇といった、自己免疫疾患と共通する免疫病態が認められた。また B 細胞受容体レパトアと制御性 T 細胞は ME/CFS の診断バイオマーカーとなり得ることがわかった。

ME/CFS には自己免疫疾患と共通する免疫病態が存在する。また ME/CFS 診断に有用なバイオマーカーの候補を見出した。