



線維筋痛症候群の鑑別にはじめて成功

研究成果のポイント

- ・血液細胞中の T リンパ球を指標として線維筋痛症候群の鑑別に成功。
- ・従来の痛み指標を中心とした主観的診断からより敏速・客観的な診断が可能。
- ・線維筋痛症候群と類似した症状を呈する脊椎関節炎、関節リウマチとの鑑別診断に有用。

研究成果の概要

線維筋痛症候群は慢性全身性疼痛を特徴とする原因不明の難病ですが、その診断は主に痛みを指標に行われてきました。この病気は病院で通常用いられる検査項目に異常が認められないため、線維筋痛症候群を疾患として認めない医師も多くいます。このため患者さんは身体的苦痛に加え、精神的にも苛まれてきました。今回、私たちは血液細胞中の T リンパ球に注目し、その存在割合や細胞表面上の抗原を解析することで線維筋痛症候群を診断する方法を開発しました。また、この手法により脊椎関節炎・関節リウマチとの鑑別が可能であることもわかりました。

論文発表の概要

研究論文名：Mucosal-associated invariant T cell is a potential marker to distinguish fibromyalgia syndrome from arthritis (MAIT 細胞は線維筋痛症候群を関節炎と鑑別する有用なマーカーとなりえる)

著者：杉本 智恵¹、今野 孝彦²、若尾 りか³、藤田 博子¹、藤田 博美¹、若尾 宏¹

¹北海道大学大学院医学研究科社会医学講座衛生学・細胞予防医学分野、²時計台記念病院リウマチ・広範囲疼痛外来、³独立行政法人医薬品医療機器総合機構ジェネリック医薬品等審査部

公表雑誌：PLOS ONE

公表日：日本時間（現地時間）4月9日（木）午前3時（米国東海岸時間4月8日（水）午後2時）

研究成果の概要

(背景)

線維筋痛症候群は慢性全身性疼痛、疲労、睡眠障害などを特徴とする原因不明の難病で、女性の罹患率が非常に高く、日本では約200万人の患者がいるとされています。しかし、診断が非常に困難であるため、発症から5～10年を経てこの病気が疑われ、ようやくそれだと診断されることがままあります。この病気が他の難病と根本的に異なるのは、現在病院等で一般的に使われている検査データには何の異常も見られないということです。このため、この症状を訴える患者さんは精神疾患と診断されることも多いのですが、医師の中には線維筋痛症候群を疾患として認めない方も多く、患者さんは身体的にも精神的にも苦しめられてきました。

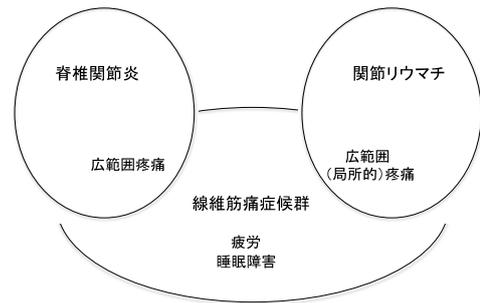
線維筋痛症候群は発症初期において適切な治療を施せば、その悪化を防ぐことが可能ですが、これを逸すると病態は悪化し、患者さんは堪え難い疼痛と疲労感に悩まされて日常生活も困難となり、極端な場合には自殺にまで追い込まれます。線維筋痛症候群の正確な診断をさらに困難にしているのが他の類似疾患との混同です。全身性疼痛は線維筋痛症候群のみに限定されるのではなく、脊椎関節炎^{注1)}や関節リウマチ^{注2)}などにおいても見られます。さらに複雑なことに線維筋痛症候群の患者さんは脊椎関節炎や関節リウマチを併発していることが多いのです(概念図)。このことからリウマチや疼痛の専門医であっても線維筋痛症候群の鑑別診断は困難でした。また、現在用いられている線維筋痛症候群の診断は圧痛点における痛みを基準としたもので(圧痛点試験^{注3)})、主観的要素が多いというきらいがあります。これら諸問題から、線維筋痛症候群を敏速かつ正確に他の類似疾患と鑑別診断する方法が求められていました。

(研究手法)

MAIT(マイト)細胞^{注4)}は創薬開発やヒト病態モデルとして頻用される実験動物であるマウスには殆ど存在しませんがヒトに非常に多いという特徴を有し、最近、感染・免疫の分野で注目されつつあるTリンパ球で、ヒト細菌感染防御や自己免疫疾患等に深く関わっていることが示唆されています。今回私たちはMAIT細胞に注目し、この細胞の末梢血中での存在割合、この細胞の表面上に存在する様々な抗原(タンパク質)の発現量を健常人ならびに線維筋痛症候群、脊椎関節炎、関節リウマチの患者さんの検体を使用してフローサイトメーター^{注5)}にて解析しました。

(研究成果)

MAIT細胞はその表面分子の発現型からCD4陽性、CD8陽性、CD4CD8両陰性の3種類に大別されますが、線維筋痛症候群では健常人に比して末梢血中のCD4陽性細胞の割合が有意に減少していました(図1)。この時MAIT細胞表面上に発現している抗原を60種類以上解析しましたが、健常人と比べて、線維筋痛症候群で特異的に発現量が変化している抗原を11種類同定しました。さらに同様の解析を健常人、線維筋痛症候群、脊椎関節炎、関節リウマチを対象に行ったところ、これら疾患を鑑別する10種類の抗原を同定しました。また、線維筋痛症候群の患者さんではその痛みの程度と末梢血中のMAIT細胞存在割合との間に負の相関があることを見出しました(図2)。線維筋痛症候群の患者さ



概念図: 線維筋痛症候群、脊椎関節炎、関節リウマチの関係を示している。線維筋痛症候群の患者さんの一部は脊椎関節炎あるいは関節リウマチを併発しており、広範囲疼痛はいずれの疾患でも認められる。

んは普段から抗けいれん／うつ薬、痛み止め等の薬剤を服用していますが、服用を一時中断すると MAIT 細胞上の 12 種類の抗原発現量に変化するとともに末梢血中の CD8 陽性 MAIT 細胞の割合が有意に増加することが明らかとなりました（図 3）。これらの結果から MAIT 細胞上のある種の抗原発現量を解析することで、線維筋痛症候群と健常状態を区別しうること、また類似疾患である脊椎関節炎、関節リウマチと線維筋痛症候群を鑑別できることがわかりました。さらに線維筋痛症候群における CD4 陽性 MAIT 細胞の減少、薬剤服用中止時における CD8 陽性 MAIT 細胞の増加は上記事実と併せてこの細胞が病態と緊密に関連していることを強く示唆しています。

（今後への期待）

本研究はこれまで主観的な診断基準しかなく、類似疾患との鑑別も困難であったが故に疾患として医師にもなかなか認識されなかった線維筋痛症候群に対して、新たな客観的診断基準を付与、早期診断を可能とし、患者さんの生活の質（QOL）の向上に寄与すると期待されます。MAIT 細胞がマウスでは希有であるのに対して、ヒトに豊富であるという事実は線維筋痛症候群の病因・病態を理解する上で、また将来の創薬開発のためにも重要なことです。今後、MAIT 細胞の機能解析を進めることにより線維筋痛症候群の病態やその発症機構について分子生物学的理解が得られるとともに、革新的な治療法開発も視野に入ると考えられます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 准教授 若尾 宏（わかお ひろし）
TEL：011-706-5066 FAX：011-706-7819 E-mail：hwakao@med.hokudai.ac.jp

〔用語解説〕

注 1) 脊椎関節炎

脊椎や仙腸関節などの付着部に炎症が起こり、疼痛やこわばりを引き起こす。発症初期は診断ができず、画像解析による確定診断には発症から 6 年以上かかると言われている。原因は不明だが、自己免疫疾患と考える人もいる。

注 2) 関節リウマチ

体のいろいろな関節に炎症が起こり、疼痛やこわばりを引き起こす。病気が進行すると関節の変形や機能障害が起こる。いわゆるリウマチ因子を有する患者さんもいるが、この因子を持たない患者さんも結構いる。病態としては免疫細胞による関節部の骨浸食がみられ、一種の自己免疫疾患と考えられている。

注 3) 圧痛点試験

線維筋痛症候群などを診断する際に用いられる診断法の一つで、人体上の定められた点に一定の重さをかけ、痛みの程度を評価するもの。

注 4) MAIT 細胞

免疫反応を担う T リンパ球の一種。通常の T リンパ球は抗原としてペプチドを認識するが、この細胞は微生物由来のビタミンを認識する。ヒトに豊富で、末梢血、腸管、肝臓に存在する T リンパ球のそれぞれ 1～8%、1～10%、20～50% を占め、おそらくヒトで最多の T リンパ球と考えられる。免疫研究に広く用いられるマウスには殆ど存在しないため、これまでその機能

は不明だったが、最近、微生物に対する感染防御、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症などのヒト自己免疫疾患に関与していることが報告されている。

注5) フローサイトメーター

細胞を高速で液体中に流し、一個ずつ細胞の形、密度、表面上に発現している抗原の量などを散乱光・蛍光を用いて定量的に測定する機械。測定結果の統計的精度が高いのが特徴で主に研究用として使用されるが、近年では臨床でも使用例がみられる。

【参考図】

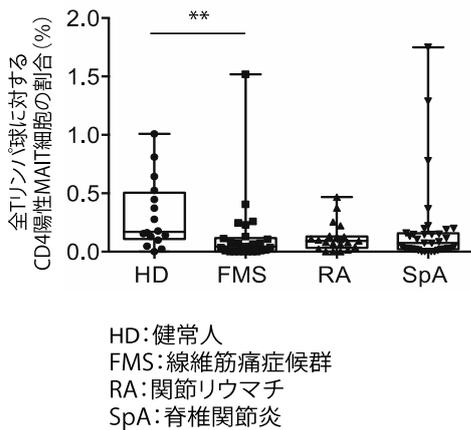


図1：健常人（黒丸）、線維筋痛症候群（四角）、関節リウマチ（三角）、脊椎関節炎（逆三角）の患者さんの末梢血中に存在するCD4陽性MAIT細胞の存在割合を調べたもの。MAIT細胞はTリンパ球の一種であり、その全体に対する割合を%で示した。線維筋痛症候群では健常人に比してその割合が有為減少していることがわかる（**で印をつけた部分）。

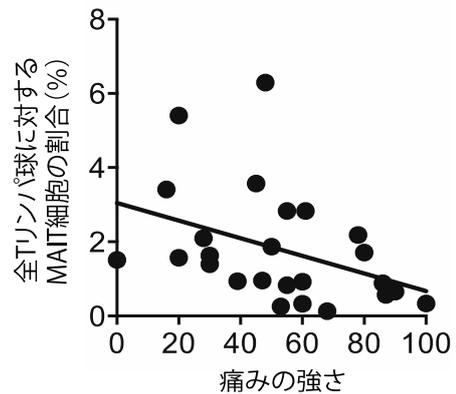


図2：線維筋痛症候群の患者さんにおける痛みの程度と末梢血中のMAIT細胞の存在割合との相関関係を示したもの。この図から患者さんの痛みが激しいほど、MAIT細胞の存在割合が少ない（すなわち、負の相関をもつ）ことがわかる。

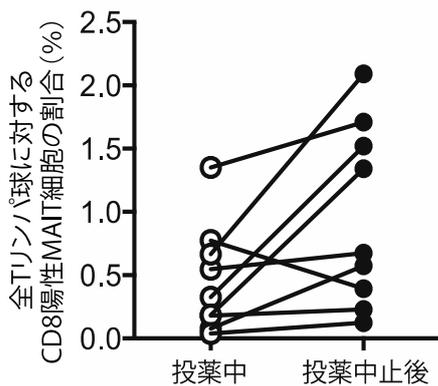


図3：線維筋痛症候群の患者さんが日常服用している抗けいれん薬や痛み止めがCD8陽性MAIT細胞にどのような影響を及ぼすか解析したもの。白丸と黒丸を結ぶ線はこれが同じ患者さん由来であることを示しており白丸が通常の服用状態、黒丸が2日間の服用中止後の値である。服用を中止すると患者さんのCD8陽性MAIT細胞の割合が増加することがわかる。