

論 文 内 容 要 旨

題 目 Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease

(疾患活動性の高い重症筋無力症患者の胸腺では
プラズマブラストが増加している)

著者 Yamamoto Y, Matsui N, Uzawa A, Ozawa Y, Kanai T, Oda F, Kondo H, Ohigashi I, Takizawa H, Kondo K, Sugano M, Kitaichi T, Hata H, Kaji R, Kuwabara S, Yamamura T, Izumi Y

令和3年9月24日発行 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm
第8巻 第6号 e1087 ページに発表済

内容要旨

目的：重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)は神経筋接合部疾患の一つで，抗ACh-R抗体や抗MuSK抗体などの自己抗体が陽性となることが知られている．治療はステロイドや免疫抑制剤を中心とした免疫療法，胸腺摘出術が用いられる．胸腺摘出術は疾患活動性を低下させる効果があることが知られており，過形成性胸腺を有する若年性のMGでは抗体産生場を取り除くとされ，特に効果が高い．しかし，胸腺腫を合併しないMGに対する胸腺摘出術の有効性に関しては議論が多い．そこで我々は，MGにおける濾胞性ヘルパーT細胞(Tfh細胞)，抗体産生に関わるB細胞サブセットと臨床像との関連を検証することとした．

対象：末梢血は健常成人16名とMG患者21名を対象とした．胸腺はコントロール群として当院の心臓血管外科で手術を受けた小児15名と成人10名の胸腺，呼吸器外科で胸腺摘出術を受けた胸腺腫12名を対象とした．MG群には非胸腺腫14名と胸腺腫11名を用いた．

方法：Ficollを用いて末梢血と胸腺から末梢単核球(PBMC)と胸腺細胞(Thymocyte)を単離し，PD-1陽性Tfh：CD3(+)CD4(+)CXCR5(+)PD-1(+)，ICOS陽性Tfh：CD3(+)CD4(+)CXCR5(+)ICOS(+)，Naïve B細胞：CD3(-)CD19(+)CD27(-)，Memory B細胞：CD3(-)CD19(+)CD27(+)，プラズマブラスト：CD180(-)CD38^{high}Memory B，Thymic B細胞：CD19(+)B220^{high}をフローサイトメトリーで解析しコントロール群とMG群間での比較検討を行った．

結果：1)健常成人とMG患者の末梢血中のTfh細胞とB細胞分画を比較検討したところ，MG患者の末梢血ではコントロール群と比べてNaïve B細胞，Memory B

様式(8)

細胞，プラズマブラストが増加していた．2)MG 患者の胸腺では MG 非合併の小児・成人と比べてプラズマブラストが増加しており，プラズマブラスト中の CXCR5 の発現も有意に上昇していた．Thymic B 細胞はコントロールと MG 胸腺間で有意差を認めなかった．プラズマブラストの割合は MG-ADL (重症度) に正の相関を示した．3)胸腺摘出術前の免疫治療 MG 群と免疫未治療 MG 群における Tfh と B 細胞分画の比較検討では，ステロイド治療 MG 群ではステロイド未治療 MG 群と比べて Tfh 細胞が有意に減少していたが，プラズマブラストの割合に差異を認めなかった．

結論：MG 患者では末梢血と胸腺共にプラズマブラストが増加しており，胸腺中のプラズマブラストの増加は病勢に関与している可能性がある．一方 Thymic B 細胞は増加しておらず，末梢から B 細胞が胸腺に移入している可能性が高い．MG 患者ではステロイド投与後も，胸腺摘出術がプラズマブラストの減少を通じて症状の安定に寄与する可能性がある．

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1526 号	氏名	山本 遥平
審査委員	主査 安友 康二 副査 西岡 安彦 副査 松本 満		

題目 Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease

(疾患活動性の高い重症筋無力症患者の胸腺ではプラズマブラストが増加している)

著者 山本遥平, 松井尚子, 鶴沢颯之, 小澤由希子, 金井哲也, 織田史子, 近藤博之, 大東いずみ, 滝沢宏光, 近藤和也, 菅野幹雄, 北市隆, 秦広樹, 梶龍兒, 桑原聡, 山村隆, 和泉唯信

令和3年9月24日発行 Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 第8第6号 e1087 に発表済
(主任教授 和泉唯信)

要旨 胸腺摘出術は重症筋無力症(Myasthenia gravis; MG)の重要な治療オプションのひとつであるが、非胸腺腫における胸腺摘出術の適否については、専門家によっても見解が異なることが多い。そこで、申請者はMG胸腺の免疫学的背景と臨床像との関連を明らかにするため、濾胞性ヘルパーT細胞とB細胞サブセットに着目した。今回の検討では健常成人16例とMG患者21例の末梢血並びにMG非合併胸腺37例とMG胸腺25例(非胸腺腫14例+胸腺腫11例)を対象とした。実験方法としては末梢血単核球と胸腺細胞を単離し、多重免疫染色後FACS解析を行った。濾胞性ヘルパーT細胞はCD3(+), CD4(+), CXCR5(+), PD-1(+), もしくは

CD3(+)
CD4(+)
CXCR5(+)
ICOS(+)
と定義した。また、
CD3(-)
CD19(+)
CD27(-)
をナイーブ B 細胞、
CD3(-)
CD19(+)
CD27(+)
をメモリー B 細胞、
メモリー B 細胞中の
CD180(-)
CD38^{high}
分画をプラズマブラスト、
CD19(+)
B220^{high}
を Thymic B 細胞と定義し、
臨床像とあわせて検討を行った。
得られた結果は以下の通りである。

1. MG 患者の末梢血と胸腺ではプラズマブラストの割合が増加していた。
2. MG 患者の胸腺ではプラズマブラスト中の CXCR5 の発現が増加し、プラズマブラストの割合は MG-ADL (重症度) と正の相関を示した。
3. 術前の免疫療法の有無で細胞サブセットを比較したところ、免疫療法を受けた MG 患者の胸腺では濾胞性ヘルパー T 細胞が減少していたが、プラズマブラストの割合には有意差を認めなかった。

以上の結果は、術前の免疫療法は濾胞性ヘルパー T 細胞を減少させることで MG の症状安定化に寄与し、胸腺摘出術はプラズマブラストを減少させることで症状を改善させている可能性があることを示唆しており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。