

Press Release

【2026年2月18日】

送付枚数 本票含め5枚



〒753-8511 山口市吉田1677-1
TEL: 083-933-5007
FAX: 083-933-5013
E-mail: sh011@yamaguchi-u.ac.jp

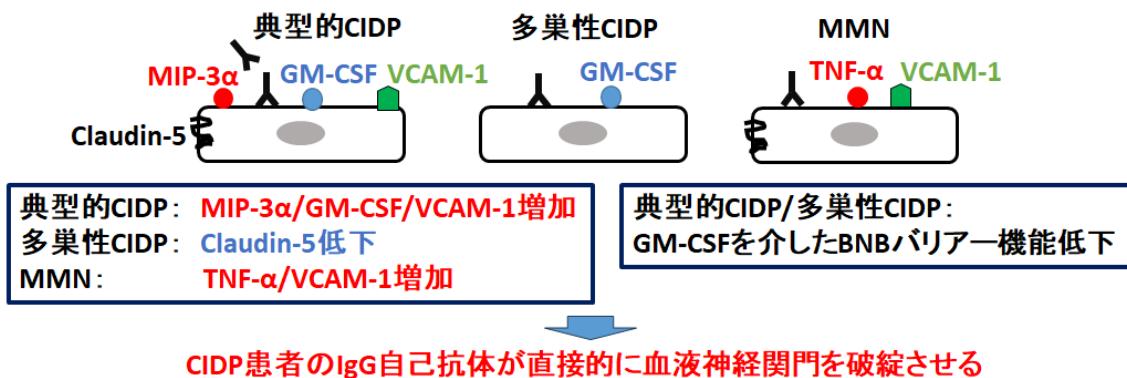
報道機関 各位

CIDP で免疫グロブリン G が血液神経閻門を破綻させる機序を解明

【発表のポイント】

- 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) での血液中に含まれる免疫グロブリン G (IgG) が血液神経閻門 (blood-nerve barrier: BNB) に及ぼす影響を解析しました。
- 典型的 CIDP と多巣性 CIDP では IgG 自己抗体により BNB 構成内皮細胞から放出される GM-CSF が BNB のバリアー機能を弱めていることを明らかにしました。
- IgG 自己抗体により典型的 CIDP では MIP-3 α 、多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy: MMN) では TNF- α と VCAM-1 の BNB 成内皮細胞の発現が増加し、炎症細胞の末梢神経内侵入を惹起する機序が示唆されました。
- CIDP 患者の IgG 自己抗体が直接的に BNB を破綻させることが示され、現在 CIDP の治療薬として用いられているエフガルチギモドがなぜ効くのかを説明しうる発見であると考えられます。

典型的CIDP/多巣性CIDP/MMN患者IgGが血液神経閻門に及ぼす影響



【研究概要】

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座の清水文准教授、大学研究推進機構総合科学実験センター資源開発分野（遺伝子実験施設）の水上洋一教授、渡邊健司助教らの研究グループは、慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP)（注1）の患者免疫グロブリン G が、血液神経閻門 (blood-nerve barrier: BNB)（注2）を破綻させる分子機序を明らかにしました。

【研究の背景と目的】

CIDP は、神経難病で 2 か月以上にわたり徐々に進行する四肢の筋力低下と感覚障害を認める免疫介在性の末梢神経障害です。CIDP の原因はまだよく分かっていませんが、CIDP では髓鞘が免疫に

よって壊される（脱髓）が主病態です。脱髓を起こす原因の一つとして、IgG 自己抗体（注 3）が髓鞘に結合することで、マクロファージや補体などの免疫にかかる細胞やタンパク質が髓鞘を攻撃してしまうことが考えられています。最近、CIDP に対して IgG を分解する作用機序をもつ FcRn 阻害薬（エフガルチギモド）（注 4）が新たに用いられるようになってきました。CIDP は障害される神経の部位や障害のされ方によって典型的 CIDP、多巣性 CIDP などに分類され、それぞれ病態が異なっていると考えられています。また、多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy: MMN）（注 5）は、CIDP の類縁疾患で感覚障害を伴わない左右非対称性、上肢遠位優位の筋力低下、筋萎縮を主徴とする後天性の慢性脱髓性末梢疾患です。

これまで CIDP 患者さんの IgG 自己抗体が BNB にどのような影響を及ぼすかが不明であったため、世界に先駆けて研究グループが独自に樹立したヒト BNB 構成条件的不死化血管内皮細胞株と CIDP 患者さんや MMN 患者血清さんから精製した免疫グロブリン G (IgG)を用いて、CIDP での BNB 破綻の詳細な分子メカニズムを解明する研究に着手しました。

【研究結果のまとめ】

典型的 CIDP-IgG や多巣性 CIDP-IgG は MMN-IgG や健常者 IgG と比較し、ヒト BNB 構成内皮細胞の透過性を増加させることが明らかになりました（図 1）。RNA シークエンス、ハイコンテントイメージング、BNB 機能解析により、典型的 CIDP 患者由来免疫グロブリン G (典型的 CIDP-IgG)がヒト BNB 構成内皮細胞株の MIP-3 α （注 6）、GM-CSF（注 7）、VCAM-1（注 8）を増加させること、多巣性 CIDP 患者由来免疫グロブリン G (多巣性 CIDP-IgG) が BNB 構成内皮細胞株のタイトジャンクション関連蛋白である claudin-5（注 9）を低下させること、MMN 患者由来免疫グロブリン G が (MMN-IgG) が TNF- α （注 10）や VCAM-1 を増加させることを明らかにしました（図 2）。典型的 CIDP-IgG や多巣性 CIDP-IgG に GM-CSF 中和抗体を併せて作用させると、BNB 構成内皮細胞株の透過性低下が改善されました。GM-CSF をヒト BNB 構成内皮細胞に作用させると BNB 透過性が増加しました。

【研究結果から得られたこと】

これらの結果から、典型的 CIDP-IgG や多巣性 CIDP-IgG が直接的に BNB 透過性を増加させ、バリアー機能を低下させることが明らかになりました。典型的 CIDP-IgG や多巣性 CIDP-IgG を作用させると BNB 内皮細胞から産生される GM-CSF が増加し、BNB バリアー機能を低下させていることが分かりました。IgG により典型的 CIDP では MIP-3 α 、GM-CSF と VCAM-1、多巣性運動ニューロパチーでは TNF- α と VCAM-1 の BNB 内皮細胞の発現が増加し、炎症細胞の末梢神経内侵入を惹起する機序が考えられました（図 3）。典型的 CIDP 患者、多巣性 CIDP 患者の IgG が直接的に BNB を破綻させることが示され、CIDP-IgG の BNB に対する病原性を明らかにしました。現在 CIDP の治療薬として用いられている FcRn 阻害薬（エフガルチギモド）は FcRn 阻害作用を介して IgG リサイクリングを阻害し、IgG を分解し、血中 IgG を低下させる作用機序を持ちます。エフガルチギモドにより BNB に対する病原性のある IgG 自己抗体を血中から低下させることで、BNB 破綻を回復することが想定され、エフガルチギモドが CIDP に対してなぜ効くのかを説明しうる発見であると考えられます。

本成果は、2026 年 1 月 22 日に学術誌「International Journal of Molecular Sciences」（インパクトファクター4.9 点）に掲載されました。

【用語の説明】

- 注 1. 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) : CIDP は神経難病で 2 か月以上にわたり徐々に進行する四肢の筋力低下と感覚障害を認める免疫介在性の末梢神経障害です。
- 注 2. 血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) : 末梢神経内微小血管内皮細胞により構成される血液と末梢神経を隔てるバリアー構造物です。外部の有害物質や病原体から末梢神経内の神経細胞を守り、免疫細胞の侵入を防ぐと同時に末梢神経内の細胞に必要な栄養素を積極的に取り込む役割を果たしています。
- 注 3. IgG 自己抗体: IgG (抗体) は体外から入ってきた異物を無力化したり、排除したりする役割を持っています。しかし、免疫の異常によって、自分の体の一部に反応してしまう「IgG 自己抗体」が作られてしまうことがあります。
- 注 4. FcRn 阻害薬 (エフガルチギモド) : FcRn 阻害作用を介して IgG リサイクリングを阻害し IgG を分解し、血中 IgG を低下させる作用機序を持ち、CIDP の治療薬として用いられています。
- 注 5. 多巣性運動ニューロパシー (multifocal motor neuropathy: MMN) : CIDP の類縁疾患で運動神経の脱髓により四肢の筋力低下をきたす免疫介在性神経疾患です。
- 注 6. MIP-3 α (別名 CCR6) : ケモカイン。内皮細胞により産生し、CCL6 発現 Th17 細胞/B 細胞と結合します。
- 注 7. GM-CSF: サイトカイン。内皮細胞、T 細胞、マクロファージにより産生されます。
- 注 8. VCAM-1: 内皮細胞より産生され、リンパ球に発現する $\alpha 4$ インテグリンと結合します。
- 注 9. claudin-5: タイトジャンクション関連蛋白で血液神経関門のバリアー機能を構成します。
- 注 10. TNF- α : 炎症性サイトカイン。TNF- α 刺激を内皮細胞に加えると内皮細胞の VCAM-1 発現が増加します。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (24K10621, 21K07416, 20H00529)、厚生労働省（難治性疾患等政策研究事業）、中外創薬科学財団、ブレインサイエンス振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

また本研究は、千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学の桑原聰教授、東京科学大学脳神経病態学分野（脳神経内科）の三澤園子教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野（脳神経内科）の松井尚子教授、和泉唯信教授との共同研究で行われました。

【論文情報】

論文名 : Blood-Nerve Barrier Breakdown Induced by Immunoglobulin G in Typical and Multifocal Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Multifocal Motor Neuropathy

（典型的 CIDP、多巣性 CIDP、多巣性運動ニューロパシーにおける免疫グロブリン G による血液神経関門破綻）

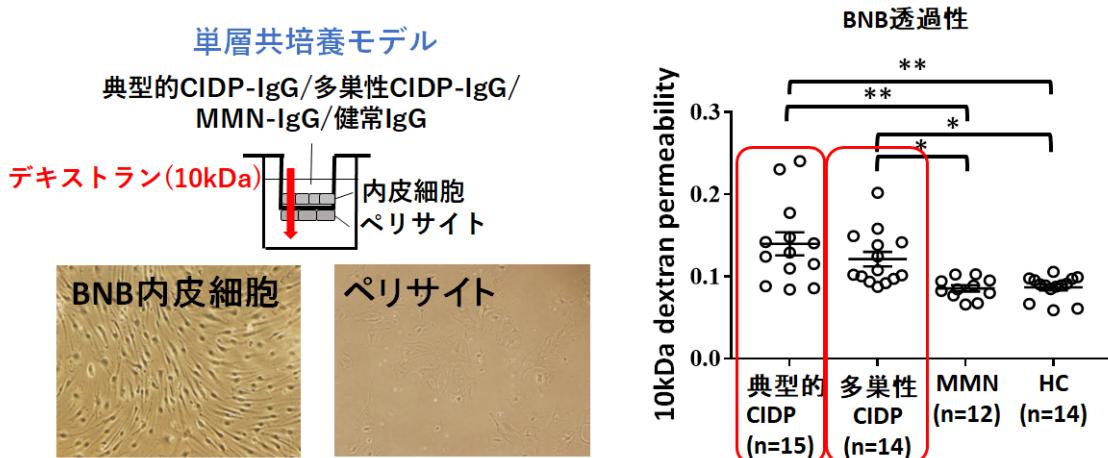
著者 : Fumitaka Shimizu, Ryota Sato, Yoichi Mizukami, Kenji Watanabe, Toshihiko Maeda, Takashi Kanda, Naoko Matsui, Sonoko Misawa, Yuishin Izumi, Satoshi Kuwabara, Masayuki Nakamori

（清水文崇、佐藤亮太、水上洋一、渡邊健司、前田敏彦、神田 隆、松井尚子、三澤園子、和泉唯信、桑原 聰、中森雅之）

掲載誌 : International Journal of Molecular Sciences

CIDP患者IgGはBNBを破綻させる

典型的CIDP, 多巣性CIDP患者から精製したIgGをBNB内皮細胞に作用させると…



典型的CIDP, 多巣性CIDP患者IgGはBNB透過性を増加させる

図 1. 典型的 CIDP-IgG、多巣性 CIDP-IgG を BNB 内皮細胞に作用させると、BNB 透過性が増加しました。

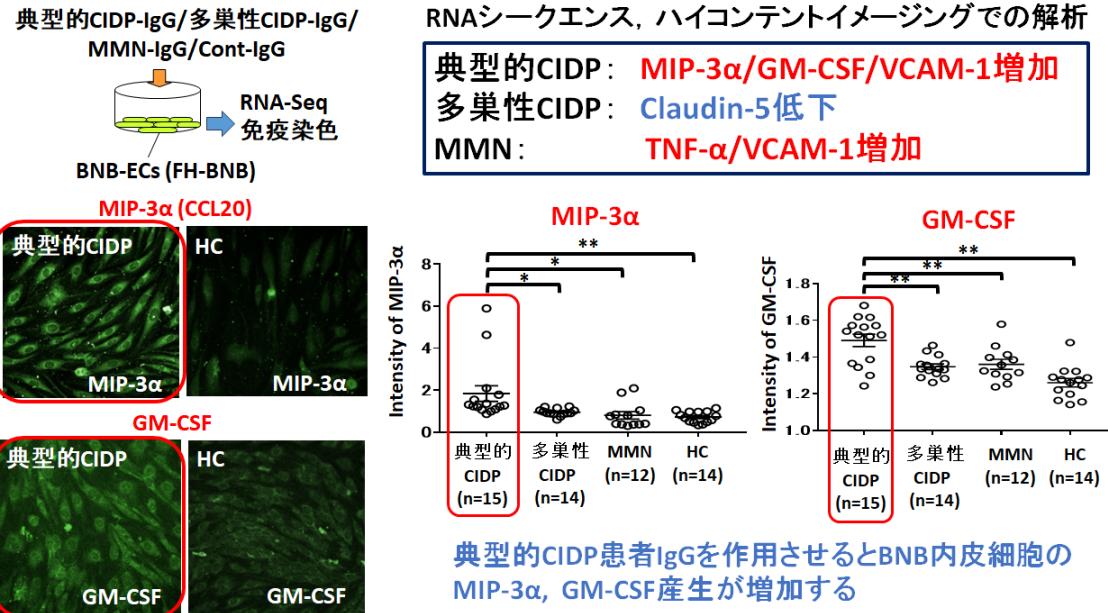
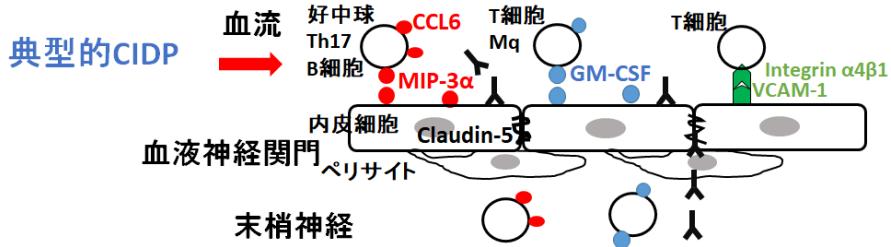


図 2. 典型的 CIDP-IgG を BNB 構成内皮細胞に作用させると、MIP-3 α /GM-CSF/VCAM-1 の発現が増加しました。多巣性 CIDP-IgG を作用させると claudin-5 の発現が低下しました。MMN-IgG を作用させると TNF- α /VCAM-1 の発現が増加しました。

CIDP患者IgGはBNBで細胞遊走に関与するサイトカイン・ケモカインを放出

MIP-3 α (ケモカイン)：内皮細胞により產生し, CCL6発現Th17細胞/B細胞と結合
GM-CSF(サイトカイン)：内皮細胞, T細胞, マクロファージにより產生
VCAM-1(接着因子)：内皮細胞より產生



典型的CIDP患者IgGはBNB内皮細胞のMIP-3 α /GM-CSF/VCAM-1といった病的
リンパ球, 単球などの炎症細胞の接着・遊走に関与する分子を増加させた。

図3. 典型的 CIDP-IgG は BNB 内皮細胞の MIP-3 α /GM-CSF/VCAM-1 といった病的リンパ球、単球などの炎症細胞の接着・遊走に関与する分子を増加させました。

【お問い合わせ先】

<研究に關すること>

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講座

清水 文崇 (しみず ふみたか)

Tel : 0836-22-2719

E-mail : fshimizu@yamaguchi-u.ac.jp

研究者情報 : <https://researchmap.jp/7000022012>

<報道に關すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

Tel : 0836-22-2009

E-mail : me268@yamaguchi-u.ac.jp