

PRESS RELEASE



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



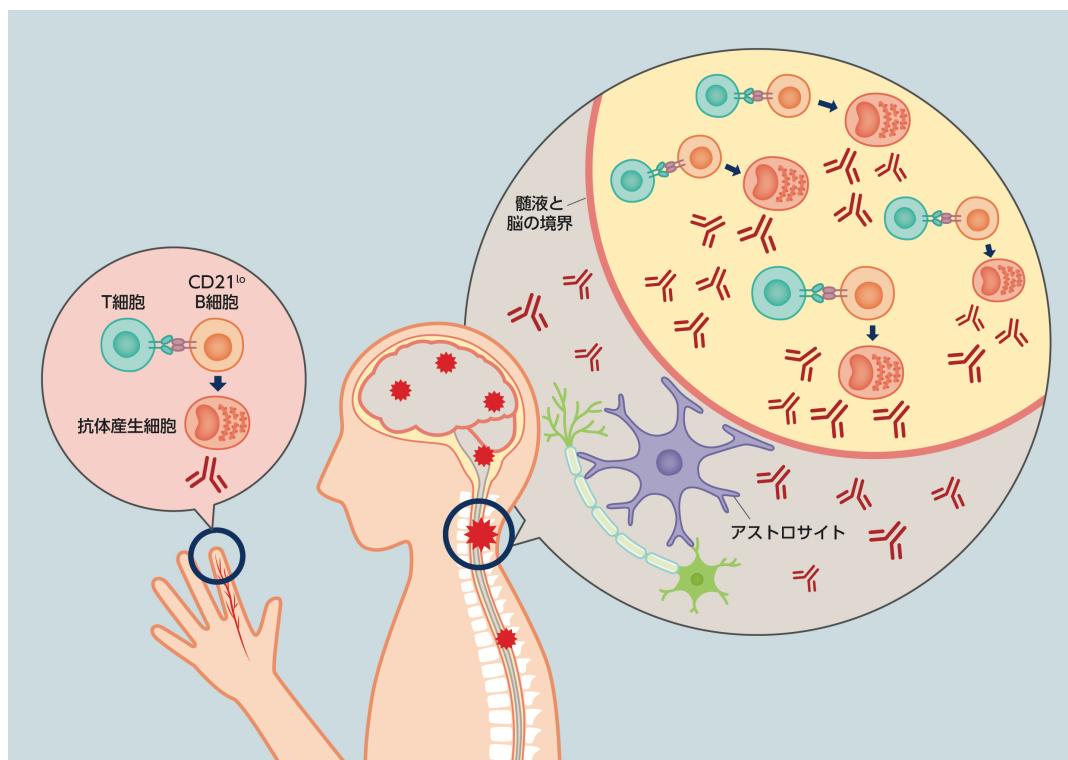
2025年8月4日

難病・視神経脊髄炎（NMO）の病態解明へ前進 －中枢神経系に集積する CD21^{lo} B細胞サブセットを特定

概要

京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学 上野英樹教授（兼・同高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI—ASHBi）、臨床神経学 高橋良輔教授（研究当時、現：総合研究推進本部 特定教授）、錦織隆成 同博士課程学生（研究当時、現：医学部附属病院 特定助教）らの研究グループは、視神経脊髄炎（NMO）^{*1}という免疫が関与する神経難病において、病気の発症や進行に関わるB細胞に注目しました。NMOでは、自己抗体^{*2}という物質が神経を傷つけることが知られていますが、その抗体を作る元となるB細胞^{*3}が中枢神経でどのように変化するかは分かっていませんでした。本研究では、病気の急性期にある患者さんの髄液^{*4}と血液を調べ、高性能なフローサイトメーターを用いて免疫細胞を詳しく分析しました。その結果、急性期の患者さんでは、特定のB細胞の集団（CD21^{lo} B細胞^{*5}）が髄液中で増えており、これらが抗体を作る細胞に変化している可能性があることを見出しました。また、このB細胞の変化は、病気の再発のしやすさとも関係していました。これらの発見は、NMOの新たな治療標的としてCD21^{lo} B細胞に着目する有用性を示すものです。

本研究成果は、2025年8月2日に英国の国際学術誌「Brain」8月号に掲載されました。



本研究概要図

1. 背景

視神経脊髄炎（NMO）は中枢神経系における重篤な再発性の自己免疫疾患であり、自己反応性 B 細胞が抗体産生細胞（ASCs^{*6}）に分化し、抗アクアポリン 4 抗体（AQP4-IgG^{*7}）を產生することで引き起こされます。その診断には、末梢血中の AQP4-IgG の意義が強調されてきましたが、ASCs の正確な発生部位や免疫応答の変化のメカニズムは明らかになっていません。また、AQP4-IgG が存在しても発症しない例がある点、血中の AQP4-IgG の量では再発予測を行えない点など、AQP4-IgG 以外の因子の病態への関与も示唆されています。こうした背景のもと、本研究では、初発・未治療 NMO 患者の血液と髄液を用いて、多様な免疫細胞サブセットを包括的に解析し、中枢神経系における NMO 特有の免疫応答の実態を明らかにすることを試みました。

2. 研究手法・成果

初めに、NMO の病態に関与する B 細胞応答の実態を明らかにするため、高次元スペクトラルフローサイトメトリー（FCM^{*8}）を用いて、急性期 NMO 患者の髄液および末梢血の免疫細胞を解析しました。既存の FCM は 8~15 種類のタンパク質発現しか調べることができず、サンプル量が限られている髄液の免疫細胞の詳細な解析にはボトルネックとなっていました。今回用いたスペクトラル FCM では 33 種類ものタンパク質発現が一度に解析でき、さらに髄液と血液を異なる蛍光色素で標識し、同時に解析する手法を組み合わせることで、既存の方法では困難だった髄液と血液間の直接比較と、希少な髄液細胞の高精度なグループ化が可能となりました。その結果、NMO の髄液では、ASCs およびその前駆体と考えられる CD21^{lo} B 細胞群（活性化ナイーブ、ダブルネガティブ、スイッチメモリー型）が顕著に増加していました。さらに、これらの細胞群は組織常在性を示す CD69 や CXCR3^{*9} を高発現していることから、髄液での選択的な集積や局所的な活性化が示唆されました。また、B 細胞の局所分化を助ける peripheral helper T cells^{*10} type1 (Tph1) · follicular helper T cells^{*11} type 1 (Tfh1) 細胞も髄液に集積しており、これらの T 細胞と B 細胞の相互作用が病態の進展に関わっている可能性が示唆されました。また、非急性期の患者髄液や末梢血中にも CD21^{lo} B 細胞が存在しており、患者血液由来の CD21^{lo} B 細胞は T 細胞由来の CD40L^{*12} シグナルと補体 C5a^{*13} シグナルによって ASC へと効率よく分化し、AQP4-IgG を実際に產生する能力も有することが *in vitro* 実験で示されました。さらに CD21^{lo} B 細胞の髄液中での出現割合は年間再発率^{*14} とも相関があることが認められました。これらの成果は、NMO における中枢神経系での B 細胞の異常分化経路や抗体產生が病気を引き起こしていることを支持する新たな証拠であり、CD21^{lo} B 細胞群が有望な治療標的となる可能性を示しています。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、NMO において髄液内に蓄積する CD21^{lo} B 細胞が、抗体産生細胞（ASC）の前駆体として病態に関与することを初めて詳細に明らかにした点で、NMO の病因理解に大きな進展をもたらしました。この知見は、抗 CD20 抗体など従来の B 細胞標的療法に加えて、CD21^{lo} B 細胞そのものや、中枢神経系での T 細胞と B 細胞の相互作用、補体 C5a シグナルを新規標的とした治療戦略の開発を後押しするものです。また、NMO と多発性硬化症（MS）との免疫学的な違いが浮き彫りになったことで、今後の疾患分類の精緻化や個別化医療の進展にもつながると期待されます。

今後は、CD21^{lo} B 細胞のバイオマーカーとしての臨床的有用性（疾患活動性や再発予測）の検討が重要です。さらに、従来の治療に抵抗性のある患者における髄液中の免疫細胞の変化を経時的に追跡することで、治療反応性の指標や治療選択の指針を見出す可能性があります。

本研究は精緻な免疫細胞の解析を要するため、高度な機器と専門的知識を必要とし、社会実装においては課題

が残されています。とくに上述の再発予測や個別化医療にこの知見を応用するためには、簡便な検査法の確立、および多数のデータ蓄積が必要です。また、CD21^{lo} B 細胞などを標的とする治療が実用化された場合、その安全性や長期的影響（免疫抑制、感染リスク）について慎重な検討が求められます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 武田科学振興財団
- 中外製薬奨学寄付、CSL ベーリング奨学寄付

<用語解説>

* 1 **視神経脊髄炎 (NMO)**: 視神経や脊髄を中心に炎症が起こる自己免疫疾患で、再発を繰り返すことで視力障害や歩行障害などが生じます。多くの患者の血液中で、後述のアクアポリン 4 を標的とする自己抗体が確認され、NMO の診断や病態において中心的な役割を担うとされています。

* 2 **自己抗体**: 自分の体の正常な組織を誤って攻撃する抗体のことです。

* 3 **B 細胞**: 免疫細胞の一種で、抗体を産生する能力を持ちます。抗原を認識して抗体産生細胞 (ASCs) に分化することで、免疫応答に重要な役割を果たします。

* 4 **髄液**: 中枢神経（脳と脊髄）を満たしている透明な液体で、脳や脊髄の保護や代謝産物の除去に関与しています。免疫細胞や炎症マーカーの分析により、脳内の炎症状態を評価できます。

* 5 **CD21^{lo} B 細胞**: B 細胞の中でも CD21 という分子の発現が低い (lo: low) 細胞群を指します。活性化状態にあり、自己免疫疾患で増加することが知られており、抗体産生細胞の前駆体とも考えられています。NMO の血液や髄液中で増加しています。

* 6 **抗体産生細胞 (ASCs)**: B 細胞が分化した後に抗体を作る能力を持つ細胞で、形質細胞や形質芽細胞とも呼ばれます。感染防御には重要ですが、自己免疫疾患では自己抗体を作ってしまうことがあります。

* 7 **抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4-IgG)**: 脳組織をつくる細胞の一種であるアストロサイトの一部に発現する水チャネル（水の通り道）タンパク質「アクアポリン 4」に対する自己抗体です。

* 8 **フローサイトメトリー (FCM)**: 細胞表面や内部のタンパク質などを蛍光標識により可視化し、1 細胞ずつ解析できる装置です。スペクトル型はより多くのマーカーを同時に評価できます。

* 9 **CD69、CXCR3**: ともに細胞の「常在性 (=組織にとどまる性質)」や炎症への関与を示すマーカーです。CD69 は定着、CXCR3 は炎症部位への遊走を示します。

* 10 **Peripheral helper T cell**: CXCR5 を発現せず、末梢組織で B 細胞の分化を助ける CD4+ T 細胞の一種です。自己免疫疾患で組織中の免疫反応に関与することが報告されています。

* 11 **Follicular helper T cell**: CXCR5 を発現し、リンパ節の胚中心で B 細胞の成熟や抗体産生を助ける T 細胞です。

* 12 **CD40L (CD40 リガンド)**: 主に T 細胞が発現するタンパク質で、B 細胞上の CD40 と結合することで B 細胞の活性化や分化を促す重要なシグナル分子です。

* 13 **補体 C5a**: 免疫系の「補体カスケード」の一部で、炎症や免疫細胞の活性化に強く関わる小さなタンパク質断片です。マウスにおける知見で B 細胞の分化にも影響を与えることが近年明らかになってきました。

* 14 **年間再発率**: 1 年間あたりに患者が病気を再発する頻度を示す指標です。再発が多いほど病勢が強いと評価されます。

<研究者のコメント>

視神経脊髄炎という難病の“しくみ”に迫りたいという思いから、急性期の髄液サンプルを中心に研究を進めました。末梢血だけでなく髄液においても、自己抗体をつくる免疫細胞のサブセットが大きく変化していることが明らかになりました。急性に発症する希少疾患を対象としたため、限られたデータと向き合う困難もありましたが、得られた知見が新たな治療の手がかりとなり、患者さんの未来に繋がることを願っています。

<論文タイトルと著者>

Nishigori, R., Hamatani, M., Yoshitomi, H., Kimura, K., Takata, M., Ashida, S., Fujii, C., Ochi, H., Takahashi, R., Kondo, T., & Ueno, H. (2025). CD21^{lo} B cell subsets are recruited to the central nervous system in acute neuromyelitis optica. *Brain*. [DOI: [10.1093/brain/awaf086](https://doi.org/10.1093/brain/awaf086)]