

2020年5月19日

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学病院

多発性硬化症における新たな自己抗体関連免疫病態の解明
と疾患概念の確立
-原因となる自己抗体の種類に応じた治療法開発の必要性-

【研究のポイント】

- 多発性硬化症に代表される脱髄性疾患^{注1}の多くは原因不明であるが、新しく発見された自己抗体による脱髄性疾患の免疫学的病態が、急性散在性脳脊髄炎^{注2}の病態と同様の病理学的特徴があることを示した。
- この病理学的特徴は、代表的な脱髄性疾患である多発性硬化症^{注3}や視神経脊髄炎^{注4}とは異なることを明らかにした。
- 多様な症状を示す脱髄性疾患においては、原因となる自己抗体の種類によって治療法が異なり、治療経過が大きく左右されることから、疾患を引き起こす仕組みの違いが明らかになったことは大きな意義を持つ。

【研究概要】

脱髄性疾患は、神経繊維を電氣的に絶縁している髄鞘と呼ばれる絶縁体が脱落し、神経信号の伝達に障害をきたす疾患です。東北大学大学院医学系研究科の高井良樹助教、三須建郎講師、青木正志教授を中心とする研究グループは、脱髄性疾患のうち、髄鞘に存在するタンパク質(ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質)に対する自己抗体が原因で血管周囲の神経繊維の脱髄が生じる一群の疾患が、急性散在性脳脊髄炎と似た特徴を持つことを初めて報告しました。本研究は、代表的な脱髄性疾患である多発性硬化症や視神経脊髄炎と異なる別の病態を示す脱髄性疾患の存在を明らかにしたもので、脱髄性疾患の全体像を大きく変える発見です。今後、それぞれの疾患の治療法の開発にも大いに貢献することが期待されます

本研究成果は、2020年5月15日(現地時間)に、英国神経学会雑誌Brain誌(電子版)に掲載されました。

【詳細な説明】

多発性硬化症に代表される脱髄性疾患は、異なる自己抗体や免疫細胞応答が複雑に絡み合った様々な病態を有する疾患の集まりであると考えられており、実際に視神経脊髄炎は多発性硬化症から独立した疾患概念となっています。近年、脱髄性疾患の中に、髄鞘タンパク質^{注5}であるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質に対する抗体(抗 MOG 抗体)が原因となって引き起こされるものがあることが知られるようになり、急性に多発する脳病変、広範囲の脳脊髄の病変や両眼の視神経炎など、多発性硬化症とも異なる特徴を持つことが明らかになってきましたが、なぜそのような病変が起こるのかは不明でした。

今回、東北大学大学院医学系研究科感覚器病態学分野神経内科学分野の青木正志(あおきまさし)教授、三須建郎(みすたつろう)講師、高井良樹(たかいよしき)助教を中心とする研究グループは、多施設共同研究として、血液中の抗 MOG 抗体反応が陽性であった患者からの脳組織の標本を 11 例集め、その臨床病理学的な特徴を調べました。その結果、抗 MOG 抗体関連疾患における病理組織においては、血管の周囲にリンパ球(CD4 陽性細胞や B 細胞)やマクロファージといった炎症細胞^{注6}が浸潤し、血管周囲の神経線維に局限して脱髄が起こる特徴を持つことが判明しました。これらの特徴は、急性散在性脳脊髄炎における脱髄の仕組みとして知られてきた特徴と一致すると考えられました(図 1)。

さらに、血管周囲の脱髄病変を詳しく調べた結果、髄鞘の表面に存在する MOG が選択的に脱落する病変が認められることが明らかとなりました。一方、主に髄鞘の内側に存在するミエリン塩基性タンパク質やミエリン随伴性糖タンパク質などは脱髄の病変部位でも比較的保たれており、髄鞘表面の MOG に対する自己免疫応答が起こっていることが示唆されました。

また、MOG 抗体関連疾患の特徴と考えられる血管周囲の神経線維の脱髄は、病状が進むと血管周囲の脱髄病変が互いに癒合して、より広範囲な病変となることが明らかになりました。その病変の形成過程は急性散在性脳脊髄炎の特徴とよく似ており、全体的に血管周囲に生じた炎症と血管周囲の病巣が互いに癒合して広範囲の病変を形成することが示され、多発性硬化症とは異なる機序で病変が拡大する特徴があることが解りました(図 2)。

結論:本研究によって、抗 MOG 抗体による脱髄の仕組みが解明され、多発性硬化症や視神経脊髄炎とも異なる特徴を持つ疾患であることが明らかとなりました。抗 MOG 抗体関連疾患は、従来の脱髄性疾患とは適切な治療法も全く異なる疾患であることが示されました。今回の発見により、抗 MOG 抗体関連疾患の病態の解明や治療法の開発がさらに進むとともに、これまで未解明であった脱髄性疾患の多様性の理解が一層進むことが期待されます。

支援元:本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 脱髄性疾患: 神経線維を覆う髄鞘に対して炎症が生じることにより、神経繊維は保たれたまま髄鞘が選択的に脱落する疾患の総称。何らかの原因で自己の免疫が髄鞘を攻撃することで起こると考えられています。多発性硬化症がその代表的疾患ですが、多くは原因不明です。その他には急性散在性脳脊髄炎や同心円硬化症などもあります。
- 注2. 急性散在性脳脊髄炎: 脳内に多発する散在性の脱髄病変が特徴で、主に感冒やワクチン接種後に脳症や視神経炎、脊髄炎などを急性に発症する脱髄性疾患。近年、特に小児の症例の約半数に髄鞘のタンパク質(ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質)に対する自己抗体があると示唆されている。
- 注3. 多発性硬化症: 脱髄性疾患の代表的疾患。再発と寛解(症状が収まること)を繰り返し、急性炎症および慢性進行性の脱髄が起こる。もともとの多発性硬化症の定義には様々な症状が含まれていたことから複数の疾患が混在していたと考えられ、近年、別の疾患として区別される疾患が増えている。
- 注4. 視神経脊髄炎: 主に視神経炎や脊髄炎を起こす急性炎症性疾患。古くから多発性硬化症との異同が議論されてきた。2004年に、特異的な自己免疫抗体として抗アクアポリン4抗体が同定され、髄鞘ではなくアストロサイトを標的とする疾患と判明したことから、多発性硬化症とは区別される疾患となった。
- 注5. 髄鞘タンパク質: 髄鞘最外層の表面にあるミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質、髄鞘多層構造に内在するミエリン塩基性タンパク質や、最内層に局在するミエリン随伴性糖タンパク質などがある。これらの髄鞘構成蛋白の壊れ方によって、どのように脱髄が進んでいるかを観察することができる。
- 注6. 炎症細胞: 炎症を誘導する物質を産生する、あるいは、炎症部位に誘導されてくる免疫細胞。炎症細胞には多くの種類があるが、CD4陽性細胞は主にヘルパーTリンパ球とも呼ばれ、周囲に炎症物質等を放出して様々な関連炎症を惹起する。B細胞は抗体を産生する細胞である。マクロファージは組織内での貪食に主に関与し、実際に髄鞘を貪食する像が脱髄性疾患では観察される。

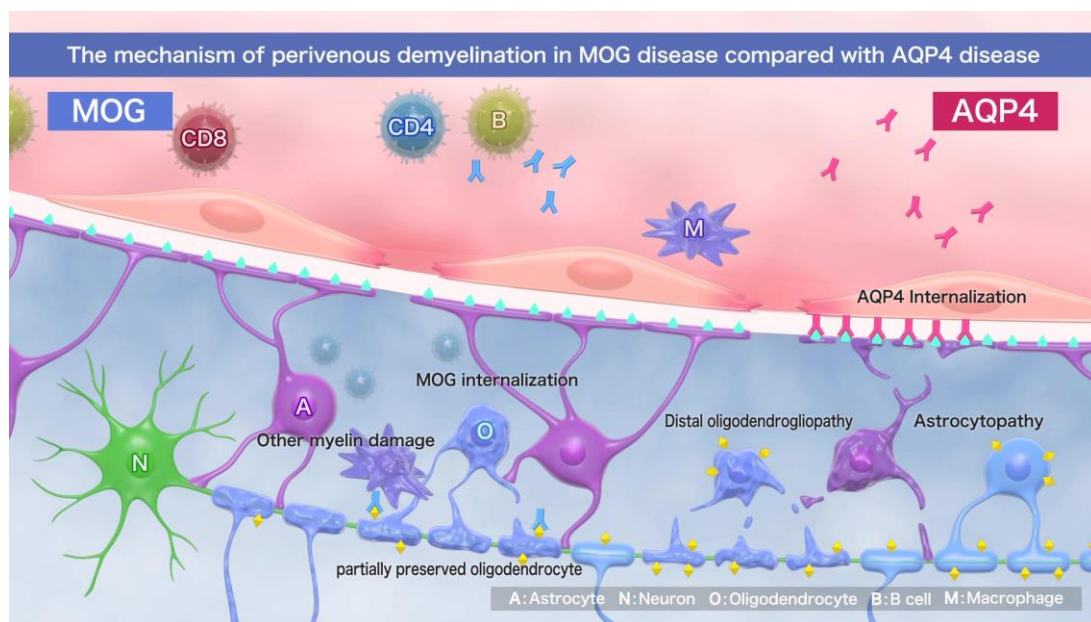


図 1. MOG 抗体関連疾患の免疫病態とアクアポリン 4 抗体関連視神経脊髄炎との違い

アクアポリン 4 (AQP4: 図の右側) 抗体が関連する視神経脊髄炎においては、抗アクアポリン 4 抗体が脳と血管を隔てるバリアー（血液脳関門）に存在するアクアポリン 4 に接着し、バリアーが損傷されることで、二次的に髄鞘を構成する細胞が傷害されると、髄鞘の遠位側（髄鞘の最内側）から脱髄が生じる。

一方、MOG 抗体関連疾患 (MOG: 図の左側) では、リンパ球 (CD4 陽性細胞) が血管周囲に浸潤し血液脳関門が傷害されると、自己抗体が組織内で髄鞘表面の MOG に接着し、さらにマクロファージによる貪食作用を受け、特徴的な血管周囲性の脱髄が引き起こされることが判明した。

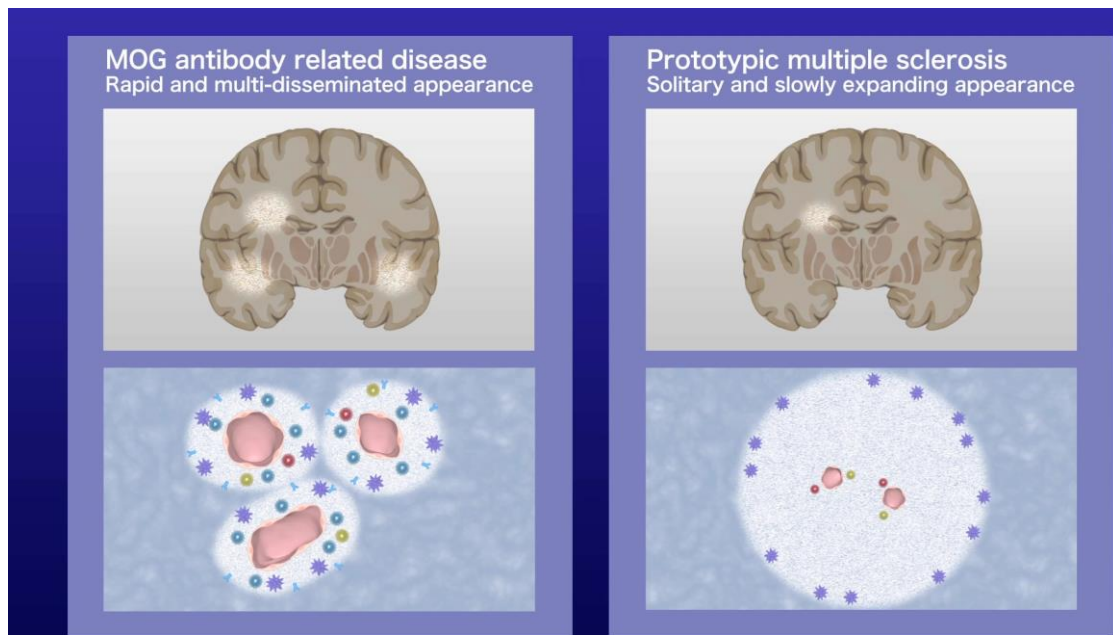


図 2. MOG 抗体関連疾患と多発性硬化症の脱髄機序の違い

MOG 抗体関連疾患では、血管の周囲の神経線維に脱髄が生じ、脳内に散在性に出現する血管周囲性病変は互いに癒合して脱髄が拡大していく特徴がある(左)。一方、従来の多発性硬化症では、免疫細胞(マクロファージ)による脱髄の進行は単一の病変が中心から徐々に拡大することが特徴である(右)。

【論文題目】

Title: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study

Authors: Yoshiki Takai, Tatsuro Misu, Kimihiko Kaneko, Norio Chihara, MD, Koichi Narikawa, Satoko Tsuchida, Hiroya Nishida, Takashi Komori, Morinobu Seki, Teppei Komatsu, Kiyotaka Nakamagoe, Toshimasa Ikeda, Mari Yoshida, Toshiyuki Takahashi, Hirohiko Ono, Shuhei Nishiyama, Hiroshi Kuroda, Ichiro Nakashima, Hiroyoshi Suzuki, Monika Bradl, Hans Lassmann, Kazuo Fujihara, Masashi Aoki, Japan MOG-antibody Disease Consortium.

タイトル: 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク抗体陽性疾患の免疫病理学的検討
著者名: 高井良樹、三須建郎、金子仁彦、千原典夫、成川孝一、土田聡子、西田裕哉、小森隆司、関守信、小松鉄平、中馬越清隆、池田知雅、吉田眞理、高橋利幸、小野紘彦、西山修平、黒田宙、中島一郎、鈴木博義、ブラドル モニカ、ラスマン ハンス、藤原一男、青木正志、日本 MOG 抗体疾患コンソーシアム

掲載誌名: Brain

DOI: doi.org/10.1093/brain/awaa102

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学病院脳神経内科学

講師 三須建郎(みすたつろう)

電話番号: 022-717-7189

Eメール: misu@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp