

多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床経過と 炎症・神経変性機構に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾

共同研究者 穂苅万李子¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 若杉尚宏¹⁾, 横関明子¹⁾,
荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾,
高橋 均²⁾, 西澤正豊¹⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。MS では「炎症と変性」が二大病態であり、両者が相互に関連しあいながら病態を形成していくと考えられている。MS の臨床経過に基づく病型は、(1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と、(2) 「変性」が盛んな progressive disease に大きく分類される。一方、北米の研究により NMO の臨床経過の殆どは relapsing disease で、progressive disease は稀であると考えられている。「何故、NMO と MS の臨床経過は異なるのか？」この謎に迫るために、NMO と MS の背景に存在する「炎症と変性」病態の相違点を明らかにすることを本研究の目的とした。臨床神経学的解析では、本邦の MS で 20%、NMOSD で 3% が進行型の経過を示した。病理学的解析では、NMOSD 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、アクアポリン 4 (AQP4) 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたが、MS 群と疾患対照群には認めなかった。NMOSD 群と MS 群の大脳白質と視神経には脱髄プラークと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して著明なミトコンドリア集積を認めた。NMOSD 群は MS 群に比較して軸索障害の程度が重度であった。大脳皮質では NMOSD 群の全例で皮質 I 層に AQP4 分子を欠いたアストロサイト、II 層に神経細胞の脱落、反応性アストロサイトとミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD 群の大脳皮質には皮質脱髄、活性化補体の血管中心性沈着や髄膜のリンパ節類似構造は認めなかった。一方、MS 群では皮質脱髄を認めた。NMO の大脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在する。MS と NMO の両者の背景病理には「炎症と変性」が存在するが、一方、その性質と重みは MS と NMO では異なる。これらの病理学的相違が、MS と NMO の臨床病型の違いを引き起こす可能性がある。異なる「炎症と変性」病態を持つ MS と NMO では、異なる観点から炎症病態と神経保護の両面での治療を開発する必要がある。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は二大中枢神経系自己免疫疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられている。

MS では、臨床神経学・免疫学・放射線学・病理学的観点から「炎症と変性」が二大病態であり、両者が相互に関連しあいながら病態を形成していくと考えられている^{1,2)}。すなわち、MS は「炎症」の観点からみれば自己免疫

疾患であるが^{3,4)}、「変性」の観点からみれば神経変性疾患と捉えることができる⁵⁾。MS の臨床経過に基づく病型は、(1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と、(2) 「変性」が盛んな progressive disease に大きく分類される。

一方、欧米の報告から NMO の臨床経過の殆どは relapsing disease と捉えることができ、progressive disease は稀であることが知られている⁶⁾。「何故、NMO と MS の臨床経過は異なるのか？」この謎に迫るために、NMO と MS の背景に存在する「炎症と変性」病態の相違点を明らかにすることを本研究の目的とした。

研究方法

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

臨床神経学的後方視的解析では、80例の日本人症例(女性67例,男性13例;MS49例,NMO spectrum disorders [NMOSD]31例)の臨床経過を解析した。

病理学的解析では、MS7例,NMOASD13例,疾患対照8例の剖検例に対する免疫組織学的検索を行った。

研究結果

臨床神経学的解析では、MSで20%(10/49),NMOSDで3%(1/31)が進行型の経過を示した。

病理学的解析では、NMOSD群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、AQP4分子を欠いたアストロサイト(pattern specific loss of AQP4)を認めたと、MS群と疾患対照群には認めなかった⁷⁻⁹。NMOSD群とMS群の大脳白質と視神経には、脱髄プラークとperiplaque white matterにSMI31⁺軸索腫大とAPP⁺軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して著明なミトコンドリア集積を認めた。NMOSD群はMS群に比較して軸索障害の程度が重度であった⁹。大脳皮質ではNMOSD群の全例で皮質I層にAQP4分子を欠いたアストロサイトを、II層に神経細胞の脱落、反応性astrocyteの増加、ミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD群の大脳皮質には皮質脱髄、活性化補体の血管中心性沈着、髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方、MS群ではsubpial type, intracortical type, leukocortical typeの皮質脱髄を認めた⁸。

尚、NMOSDで進行型の経過を呈した例外的な症例は、全経過の晩期(身体機能障害が重度)で再発寛解型から進行型へ移行したと考えられ、通常の前進行型MSの経過とは異なっていた。同症例の剖検標本を用いた病理学的解析では、剖検時(晩期)でさえも著明な炎症細胞浸潤を伴った多数の急性活動性病変が視神経、脊髄、大脳に多数、認められた。視神経、脊髄、大脳には多くの神経軸索変性があり、大脳皮質にも神経細胞脱落が存在した。

考察・結論

NMOの大脳皮質と白質には‘astrocyte-neuron interactionを介したAQP4依存性・脱髄非依存性の神経変性機構’が存在する⁹。MSとNMOの両者の背景病理には「炎

症と変性」が存在するが、一方、その性質と重みはMSとNMOでは異なる。これらの病理学的相違が、MSとNMOの臨床病型の違いを引き起こす可能性がある¹⁰。異なる「炎症と変性」病態を持つMSとNMOでは、異なる観点から炎症病態と神経保護の両面での治療を開発する必要がある。

文献

1. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
2. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Experimental neurology* 2014;262PA:2-7.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8⁺ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15:317-331.
4. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2015.
5. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature reviews Neuroscience* 2012;13:507-514.
6. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603-605.
7. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
8. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
9. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
10. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし・実用新案登録：なし