

抗 MOG 抗体陽性例における免疫病態解析

班 員 藤原一男^{1,2}

共同研究者 金子仁彦²、佐藤ダグラス^{2,3}、小川 諒²、赤石哲也²、西山修平²、高井良樹²、三須建郎²、高橋利幸^{2,4}、黒田 宙²、中島一郎²、青木正志²

研究要旨

髄鞘に存在する Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)に対する自己抗体(抗 MOG 抗体)は、様々な中枢神経系脱髄疾患で検出されるが、その免疫学的な病態については未解明な点が多い。このたび我々は、抗 MOG 抗体陽性例の急性期髄液サイトカインを複数例で測定し、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD、多発性硬化症(成人例)のそれらと比較検討を行った。その結果、抗 MOG 抗体陽性例では IL-6 や IL-8 といった Th17 関連のサイトカインを中心とした上昇が見られ、これは抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と類似し、同じ脱髄疾患である多発性硬化症とは異なったパターンであり、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的な病態の類似性が示唆された。次に、IFN β の抗 MOG 抗体陽性への有効性を、当科で把握している 18 例について、後方視的に検討した。その結果、9 例で 1 年以上継続できず、現在も継続できているのは 3 例、11 例で有効性が確認できず中止となっていた。AQP4 抗体陽性例は、IFN β が有効ではないことが報告されているが、免疫学的な病態が類似する抗 MOG 抗体陽性例でも同様の機序で有効でないことが推測された。

【研究目的】

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体は、抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)や、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)などで検出されるが、成人の多発性硬化症(MS)の多くでは検出されず¹⁾、近年トピックとなっている。抗 MOG 抗体陽性 NMOSD は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と臨床的な特徴が異なること²⁾、アストロサイトの障害を伴わないこと³⁾などが過去

に報告されているが、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的病態の詳細は依然として不明な点が多かった。今回我々は、(1)急性期髄液のサイトカインを測定し、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的病態を検討した。(2)MSの疾患修飾薬であるインターフェロン β (IFN β)の、抗 MOG 抗体陽性例に対する有効について、当科で把握している症例で後方視的に検討を行った。

【研究方法】

(1) 2011 年 12 月～2015 年 12 月に当科へ抗 AQP4 抗体・抗 MOG 抗体の検査目的に血清・髄液の両者を送付された 136 例のうち、急性期・治療前に検体が採取された、抗 MOG 抗体陽性例 29 例、抗 AQP4 抗体陽性例 20 例、多発性硬化症 20 例、非炎症疾患 12 例で、炎症性サイトカインを網羅的に測定した。

- 1) 福島県立医科大学 神経内科
- 2) 東北大学 神経内科
- 3) リオグランデ スール カトリック大学
- 4) 国立病院機構米沢病院 神経内科

(2) 2015年4月～2016年3月に当院へ自己抗体の検査依頼のあった1727例のうち、抗MOG抗体陽性でIFN β 使用歴のある18例(併用薬の有無は問わない)を後方視的に検討した。

【結果】

(1) 抗MOG抗体陽性の29例の診断名は、小児MS 4例(1例はClinical isolated syndrome)、脊髄炎 2例(1例は再発性)、視神経炎 5例(1例は再発性)、ADEM 4例、NMOSD 9例(うち1例は小児)、その他 5例であり、12歳以上でMcDonald基準2010⁵⁾を満たす症例はいなかった。MSの20例は全例McDonald基準を満たし、抗AQP4抗体、抗MOG抗体いずれも陰性であった。炎症性サイトカインの上昇は、概して抗MOG抗体陽性例と抗AQP4抗体陽性例で類似しており、IL-6などのTh17関連サイトカイン、IL-9、IL-10、IFN γ などがMSや非炎症疾患と比較して上昇しており(図1)、MSとは明らかに異なっていた。

(2) IFN β の効果について、一部は小児MSの診

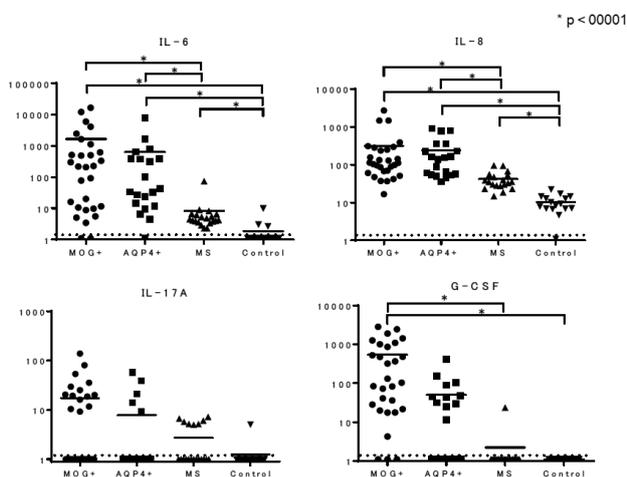


図1 代表的なサイトカインの結果

断であったが、ほとんどの症例で有効性は認められず、現在も継続できているのは3例のみ、11例で主治医により無効と判断されていた。また、PSLの減量に伴って再発を繰り返す経過が多かった。18例の抗MOG抗体陽性例のうち、16例でオリゴクローナルバンド陰性、

白質病変は見られるが、MSで特徴的な ovoid lesion は殆どの症例で認められなかった。

【考察】

抗MOG抗体陽性例は、自己抗体の関与で共通する抗AQP4抗体陽性例にサイトカインの動態が類似し、脱髄疾患で共通する成人MSとは異なっており、病態を考える際に注意を要すると考えられた。また小児MSは成人MSと臨床像が異なり⁴⁾、両者でIFN β の有効性が示されている(ただしNon-responderは存在する)⁵⁾⁶⁾。その一方で、抗AQP4抗体陽性NMOSDなど、自己抗体の関わる病態を悪化させる⁷⁾。今回の(2)の結果からは、抗MOG抗体陽性例には、IFN β は少なくとも有効とは判断できず、むしろPSL依存性の経過を呈し、IFN β 投与例で重篤な再発を呈した症例も存在した。以上より、抗MOG抗体陽性例へはIFN β の使用は推奨されず、特に小児MSの診断であっても、抗MOG抗体陽性例の場合悪化するリスクがあり、抗体の測定が必須であると考えられる。

【結論】

抗MOG抗体陽性例は、抗AQP4抗体陽性例と同様に、Th17関連サイトカインを中心とした自己抗体病である。IFN β の使用は、抗AQP4抗体陽性NMOSDと同様に推奨されないと考えられる。

【参考文献】

- 1) Reindl M *Nat Rev Neurol* 2013, 2) Sato DK *Neurology* 2014, 3) Kaneko K *JNPN* 2016, 4) Banwell *Lancet neurology* 2013, 5) Saida, *Neurology* 2005, 6) Ghezzi *MSJ*, 2010 7) Shimizu J *Neurology*, 2010,

【健康危険情報】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

特許申請:なし、実用新案登録:なし