

抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体関連疾患における 増悪期・寛解期の末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較

班員 野村 恭一¹⁾

共同研究者 田中 覚¹⁾、杉本 恒平¹⁾、石塚 慶太¹⁾、鈴木 理人¹⁾、齋藤 あかね¹⁾
原 渉¹⁾、成川 真也¹⁾、田島 孝士¹⁾、久保田 昭洋¹⁾、伊崎 祥子¹⁾
吉田 典史¹⁾、王子 聡¹⁾、三井 隆男¹⁾、傳法 倫久¹⁾、深浦 彦彰¹⁾
金子 公彦²⁾、Sato Douglas²⁾、中島 一郎²⁾、

研究要旨

視神経炎、脊髄炎の症例の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体・抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性の症例が知られている。今回われわれは、抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体関連疾患 (MOG-related disorder: MOG-RD、AQP4-related disorder: AQP4-RD) を増悪期・寛解期に分け末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定し、両疾患の病態を明らかにする。結果：増悪期は T 細胞系には明らかな有意差を認めなかった。B 細胞系では抗 MOG 抗体陽性群では Naïve B、Memory B は healthy control (HC) 群と比較し有意に高値であった。抗 AQP4 抗体陽性群では Transitional B、Naïve B、Memory B、plasmablast は HC 群と比較し有意に高値であった。寛解期は抗 MOG 抗体陽性群では Transitional B は HC 群と比較し有意に高値であった。抗 AQP4 抗体陽性群では Plasmablast は control 群、抗 MOG 抗体陽性群に比較し有意に高値であった。結語：MOG-RD と AQP4-RD は、臨床的に類似した神経症候を呈するが、末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較では明らかに異なった動きを示した。

研究目的

視神経炎、脊髄炎の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体・抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性の症例が知られている。抗 MOG 抗体関連疾患 (MOG related disorder: MOG-RD) の臨床的特徴は、視神経炎の症例が多く、再発回数は比較的少ない、またステロイド治療による反応が良好とされている¹⁾。病態に関しては抗 AQP4 抗体関連疾患 (AQP4 related disorder: AQP4-RD) では補体介在性にアストロサイトの障害といわ

れ、MOG-RD では中枢神経の脱髄が示されている²⁾が、末梢血 T・B リンパ球サブセットに関する報告はない。今回われわれは、MOG-RD、AQP4-RD を増悪期・寛解期に分け末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定し、両疾患の病態を明らかにする。

研究方法

対象：当科に受診した MOG-RD 13 例を対象とした。性別は男性 5 例、女性 8 例で、年齢は 31 ± 16 歳であった。抗 AQP4 抗体陽性は 34 例で、男性が 8 例、女性が 26 例で、年齢は 47 ± 15 歳であった。健

1) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

2) 東北大学 医学部 神経内科

常対照者(healthy control:HC)は33例で、男性14例、女性19例、年齢は43±18歳であった。

方法：患者から採取した末梢血2 mLを使用して、T・Bリンパ球の各種細胞表面マーカーを染色し、flow cytometry (FACS Canto2 Becton, Dickinson and Company)で測定した。なお、血中の抗MOG抗体、抗AQP4抗体はいずれも東北大学でcell based assayで測定した。

測定項目:Tリンパ球は、cytotoxic-T、活性化CD8、活性化CD4、regulatory T、NK細胞に分けた。さらに、Bリンパ球は、transitional B、naive B、memory B、plasmablastを設定した(表1)(図1)。

研究結果

1) Tリンパ球サブセット・NK細胞 (%)
増悪期、寛解期いずれにおいても有意差を認めなかった。

2) Bリンパ球サブセット (%)
増悪期に関しては、MOG-RDではNaive B、Memory BはHCと比較し有意に高値であった(Naive: MOG-RD 12.4 ±3.8、AQP4-RD 8.2 ±6.6、HC 6.6 ±3.3)(MOG-RD 3.9 ±1.4、AQP4-RD 3.4 ±1.9、HC 2.3 ±1.4)。AQP-RDではTransitional B、Naive B、Memory B、plasmablastはHCと比較し有意に高値であった(Transitional: MOG-RD 2.7 ±1.9、AQP4-RD 1.2 ±0.9、control 0.8 ±0.6)(Naive: 上記)(Memory: 上記)(Plasmablast: MOG-RD 2.7 ±2.8、AQP4-RD 6.9 ±6.8、HC 1.5 ±1.4)(図2)。寛解期に関してはMOG-RDはTransitionalがHCと比較し有意に高値であった(Transitional: MOG-RD 2.6 ±2.2、AQP4-RD 0.3 ±0.3、HC 1.0 ±0.8)。

AQP4-RDではPlasmablastはHC、MOG-RDに比較し有意に高値であった(Plasmablast: MOG-RD 0.8 ±0.6、AQP4-RD 2.3 ±2.0、HC 1.5 ±1.4)(図3)。

考察

AQP4-RDではplasmablastの増加が疾患の原因となっている可能性を示唆する報告がある³⁾。今回の我々の検討でも、AQP4-NMOSDでは増悪期、寛解期いずれにおいてもplasmablastが増加しており、病態に関与している可能性が示唆された。一方、MOG-RDではplasmablast増加は明確ではなかったが、増悪期の一部の症例ではPlasmablastが増加していた。臨床では同じ視神経系脊髄炎でも活性化しているB細胞の分化には違いがあり、病態が異なるものと思われた。

文献

- 1) Sato DK, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474-481
- 2) Kaneko K, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016
- 3) Chihara N. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013;8(12)

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

表 1. 測定したリンパ球サブセット

T cell subsets	
Cytotoxic T cells	CD8 ⁺ CD11b ⁺
Activated CD 4 ⁺ T cells	CD4 ⁺ HLA ⁺
Activated CD 8 ⁺ T cells	CD8 ⁺ HLA ⁺
Regulatory T cells	CD4 ⁺ CD25 ^{high}
NK cell	
	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺
B cell subsets	
Transitional B cells	CD19 ⁺ CD24 ^{high} CD38 ^{high}
Naïve B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁺
Memory B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁺
plasmablasts	CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD38 ^{high} CD180 ⁺

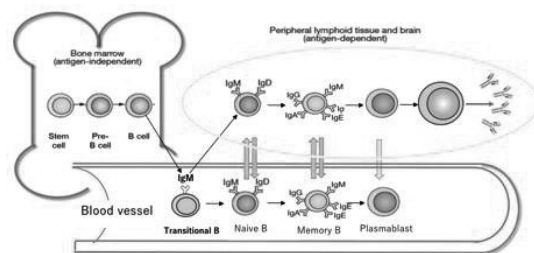


図 1. B 細胞の分化

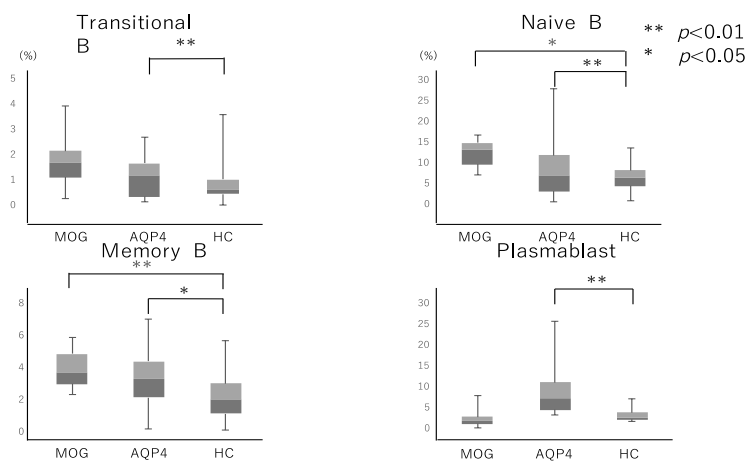


図 2. 増悪期の B リンパ球サブセット

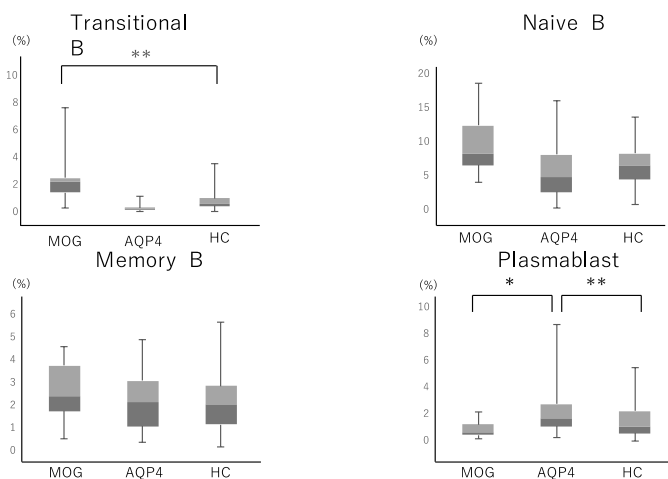


図 3. 寛解期の B リンパ球サブセット