

MOG 抗体陽性神経疾患の臨床・病態に関する研究

分担研究者： 藤原一男

研究協力者： 金子仁彦、佐藤ダグラス、小川 諒、赤石哲也、西山修平、高井良樹、三須建郎、高橋利幸、黒田 宙、中島一郎、田中覚、野村恭一、青木正志

所属施設名： 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、一般財団法人 脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター、東北大学神経内科、東北大学多発性硬化症治療学、国立病院機構 米沢病院神経内科、埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究要旨

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体陽性神経疾患の臨床及び病態を解析した。抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の 294 例のうち 72 例が抗 MOG 抗体陽性だった。発症年齢の中央値は、視神経炎や脊髄炎の症例(30 歳)に比べて脳病変の症例(7 歳)が若かった。再発例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかった。ステロイド治療により機能予後は良好であった。抗 MOG 抗体陽性例では抗 AQP4 抗体陽性例のような Glial Fibrillary Acidic Protein の上昇を認めなかったが、Myelin Basic Protein は両者で上昇し、多発性硬化症(MS)における上昇の程度と有意な差があった。したがって抗 MOG 抗体陽性例は脱髄疾患であることが示唆された。急性期の髄液中では、抗 MOG 抗体陽性例では IL-6 や IL-8 など Th17 関連のサイトカインを中心に濃度が上昇しており、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と類似していたが、MS とは異なったパターンであり、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と、抗 MOG 抗体陽性例の免疫病態の類似性が示唆された。

A.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、近年トピックとなっている。また抗 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などが過去に報告されているが、抗 MOG 抗体陽性例の病態の詳細は依然として不明な点が多い。今回我々は、(1) 抗 MOG 抗体陽性症例の臨床的特徴、急性期髄液の細胞傷害マーカーやサイトカインプロフィールを測定し、抗 MOG 抗体陽性例の免疫病態を検討した。

B.研究方法

1) 抗 AQP4 抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の 294 例の血清を用い、抗 MOG 抗体を測定した。抗 MOG 抗体は、ヒト MOG 全長 cDNA を移入し、膜上に MOG を強制発現させた HEK293 細胞を用いて間接蛍光抗体法 (CBA 法) で測定した。血清は 128 倍に希釈し、陽性の場合には希釈倍率で半定量的に抗体価を測定した。

2) わが国を含めた 7 カ国から、CBA 法で抗 MOG 抗体あるいは抗 AQP4 抗体が陽性であった炎症性中枢神経疾患の症例の髄液を収集した。また対照群として MS(40 例)及び非炎症性疾患(16 例)を設定した。これらの髄液で、アストロサイトの傷害マーカーのグリア線維性酸性タンパク質(GFAP)・ミエリンの障害マーカーであるミエリン塩基性蛋

白(MBP)を測定し、臨床情報や、髄液一般所見を含めて検討した。

3)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、MS20 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。

また抗 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。(倫理面への配慮)

本研究の計画について倫理委員会の承認を得た。また研究に参加する患者に研究内容を説明し、書面で同意を得た。研究の実施に際しては患者の個人情報保護に努め、不利益がないように配慮した。

C.研究結果

1) 294 例中、72 例で抗 MOG 抗体が同定された。中央値発症年齢は視神経炎や脊髄炎で初発した症例は 30 歳だったが、脳病変で初発した症例は 7 歳だった。男女比には明らかな差異は見られなかった。脊髄炎や脳病変より視神経炎で発症する頻度が高かった。MRI では大きな白質脳病変や大脳基底核病変が見られた。再発した症例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかった。ステロイド治療により機能予後は良好だった。

2) 抗 MOG 抗体陽性例は 31 例、抗 AQP4 抗体陽性例は 59 例であり、CBA 法により髄液でも抗体陽性と確認されたのは、抗 MOG 抗体は 23/31 例、抗 AQP4 抗体は 45/59 例であった。抗 MOG 抗体と抗 AQP4 抗体がともに陽性の症例はなく、MS や非炎症性疾患では、いずれも抗体陰性であった。GFAP に関しては抗 AQP4 抗体陽性例で著明な上昇を認めたが、抗 MOG 抗体陽性例(NMO の臨床型の症例を含む)、MS や非炎症性疾患では、ほとんど上昇はみられなかった。一方 MBP に関しては、抗 MOG 抗体陽性例および抗 AQP4 抗体陽性例で有意差なく上昇していた。また MS でも MBP の上昇は見られたが、抗 MOG 抗体陽性例および

抗 AQP4 抗体陽性例では、MS と比較し有意な MBP の上昇が見られた。さらに、急性期(発症から 30 日以内)・治療前の髄液では、抗 AQP4 抗体の抗体価と GFAP 値に正の相関を認めた。一方、抗 MOG 抗体陽性例では、抗 MOG 抗体の抗体価と、MBP や他のパラメーターに有意な相関を認めなかった。臨床情報については、抗 MOG 抗体陽性例は抗 AQP4 抗体陽性例と比較して、年齢が若い・男性例が多い・視神経炎が多いという特徴があった。また MS と比較しても、発症年齢が若く、男性例が多かった。髄液一般所見では、抗 MOG 抗体陽性例では抗 AQP4 抗体陽性例や MS と比較し有意な細胞数の上昇を認めたが、タンパク濃度は抗 MOG 抗体陽性例と抗 AQP4 抗体陽性例で同程度に上昇し、これらは MS と比して有意な上昇であった。オリゴクローナル IgG バンド陽性率は、MS のみで高率であった。

3) (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(2010)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、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 の大脳深部白質病変は見られるが、MS で特徴的な ovoid lesion は一部の症例のみで認められた。

D.考察

抗 MOG 抗体は、成人で発症した症例は視神経炎や脊髄炎が多かったが、小児では脳病変で発症し、再発もまれではなかった。小児期発症による臨床

診断は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と小児 MS との鑑別が難しい症例があり得ると考えられた。

MBP, GFAP の結果より、抗 MOG 抗体陽性例は、脱髄が主体の病態であることが示され、その程度は MS よりも重度であった。また、抗 AQP4 抗体陽性例でも同程度の MBP の上昇がみられたが、抗 MOG 抗体陽性例では、NMO の臨床型を呈するものを含めて、GFAP は上昇しておらず、抗 MOG 抗体陽性 NMO と抗 AQP4 抗体陽性 NMO で、異なる細胞が主に障害され、脱髄の機序も異なる可能性が考えられた。臨床情報や髄液一般所見も、抗 MOG 抗体陽性例、抗 AQP4 抗体陽性例と MS では異なっていた。

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、脱髄疾患という点で成人 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、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)。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。今回の検討からは、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、むしろステロイド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あった。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うる。

E. 結論

抗 MOG 抗体陽性神経疾患は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD や MS とは異なる臨床的特徴を有することが明らかになった。またその病態は脱髄疾患であるが MS とは異なり自己抗体介在性の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD に類似していた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (31) 件
原著論文による発表 (1) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (21) 件
そのうち主なもの

- 発表論文
1. 小川 諒、藤原一男. 免疫性神経疾患・病態解明と治療の最前線】 Neuromyelitis optica(NMO) NMO の発症機序. 医学のあゆみ 255:385-389, 2015.
 2. 高橋利幸、藤原一男. 【免疫性神経疾患・基礎・臨床研究の最新知見-】 免疫性中枢神経疾患 視神経脊髄炎(NMO) 視神経脊髄炎の疾患概念の変遷. 日本臨床 73 Suppl 7:253-259, 2015.
 3. 西山修平、藤原一男. 外来における神経疾患の診かた】 外来診療で注意すべき神経疾患の診断から治療まで 多発性硬化症. 臨床と研究 92:751-755, 2015.

学会発表

1. 藤原一男: 多発性硬化症と視神経脊髄炎に関連したバイオマーカー:AQP4 抗体と MOG 抗体. 第 56 回日本臨床化学学会年次学術集会、熊本、2016.
2. Fujihara K: Special Lecture: Is the Disease Activity of Multiple Sclerosis Inevitable? (1) MS treatment decision in Japan. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会、岐阜、2015.
3. 藤原一男: Symposium 11: グリアの最前線 「視神経脊髄炎(NMO)におけるアストロサイト障害と新たな展開」第 36 回日本生物学的精神医学会、第 57 回日本神経化学会合同年会、奈良、2014.

(2) 海外発表

口頭発表 (37) 件
原著論文による発表 (41) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (7) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, Hyun JW, Oliveira LM, Reindl M, Seifert-Held T, Sepulveda M, Siritho S, Waters PJ, Kurosawa K, Akaishi T, Kuroda H, Misu T, Prayoonwiwat N, Berge T, Saiz A, Kim HJ, Nomura K, Callegaro D, Fujihara K, Aoki M. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016 Jan 22.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85:177-189.
3. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, Takai Y, George J, Kitley J, Santos ME, Nour JM, Cheng F, Kuroda H, Misu T, Martins-da-Silva A, DeLuca GC, Vincent A, Palace J, Waters P, Fujihara K, Leite MI. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology 2016 ; 86 : 79-87.

学会発表

1. Fujihara K: MS in Special Populations: Is there an “Eastern Type of MS” ? Istanbul MS Days 2015 (Istanbul, Turkey) 2015.
2. Fujihara K : Hot Topic 5: Incidence, Prevalence and Phenotypes of Demyelinating Diseases Outside Europe and NA: Asia. The 31st Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (Barcelona, Spain) 2015.
3. Fujihara K : NMO and its Spectrum Disorders: an international perspective. Education Program PM Half-Day Course: Neuromyelitis optica: scientific and clinical update (C4). The 67th Annual Meeting of American Academy of Neurology (Washington DC, USA), 2015.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当するものなし

2. 実用新案登録

該当するものなし

3. その他

該当するものなし