

脊髄空洞症の発症素因に関する検討～自己免疫機序に関して

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学
共同研究者：矢部一郎¹⁾、関 俊隆²⁾、高橋利幸³⁾、中島一郎³⁾、青木正志³⁾、
寶金清博²⁾

所属：1)北海道大学神経内科
2)北海道大学脳神経外科
3)東北大学神経内科

研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。本邦での有病率は人口 10 万人あたり 1.94 人程度であろうと推定されている。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。しかしながら、実際には家族性脊髄空洞症はまれである。このことは、病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させる。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアкваポリン 4 (AQP4) の発現が亢進していることが報告されている。また、抗 AQP4 抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。その結果、抗 AQP4 抗体は全例で陰性であったが、抗 MOG 抗体はキアリ奇形 1 型を伴う 1 例において陽性であった。1 例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗 MOG 抗体の特異度は抗 AQP4 抗体陰性視神経脊髄炎症例において高いことも報告されていることより、空洞形成に関与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要である。

主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされる。

A. 研究目的

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。

本邦では2008年8月から2009年7月の1年間に
おける全国疫学調査が実施され、その有病率は人口10万人あたり1.94人程度であろうと推定されている。脊髄空洞症の発症素因は解明されていないが、家族歴症例が報告されてい

ること、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与するものと考えられている。そこでわれわれは本研究班において家族性脊髄空洞症の疫学調査を実施し、本邦において家族例は極めてまれであることを昨年度報告した。このことは、病態には遺伝要因のみならず環境要因の関与もあることを推定させるものであった。最近の脊髄空洞症動物モデルを用いた研究では、空洞形成時期に空洞周囲にアクアポリン4 (AQP4)の発現が亢進していることが報告されている(Hemley SJ et al. J Neurotrauma 2013; 30: 1457-67)。抗AQP4抗体により発症する視神経脊髄炎症例では、脊髄病変に空洞形成を伴う症例の報告も散見される。また最近、視神経脊髄炎類似の臨床像を惹起し得る自己抗体として抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体も注目されている。そこでわれわれは、脊髄空洞症病態へのこれらの自己抗体の関与について検討することを目的に、患者血漿検体を用いてそれらの陽性率を検討した。

B. 研究方法

本研究に文書にて同意を得た脊髄空洞症患者 24 例 (キアリ奇形 1 型を伴う症例 19 例、キアリ奇形 2 型を伴う症例 1 例、頸椎融合症を伴う症例 1 例、特発性 3 例) の血漿を用いて解析した。平均採血時年齢は 34.4 ± 16.7 (S.D.) 歳で、平均発症年齢は $25.2 \pm$

14.2(S.D.) 歳。測定は東北大学神経内科で cell-based assay 法にて実施された。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究科倫理委員会にて承認された研究である。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

抗 AQP4 抗体は全例で陰性であったが、抗 MOG 抗体はキアリ奇形 1 型を伴う 1 例において陽性であった。この陽性例は 13 歳時に頸髄後索障害による運動失調で発症し、確定診断後に大後頭孔減圧術が施行され神経症状は改善し、MRI においても空洞の縮小が確認された症例であった(図)。一連の経過で後索障害と錐体路障害が認められたが、ジャケット型解離性感覚障害などの感覚障害は認められなかった点が非典型的であった。手術後 15 年経過した現在まで再発を認めていない。

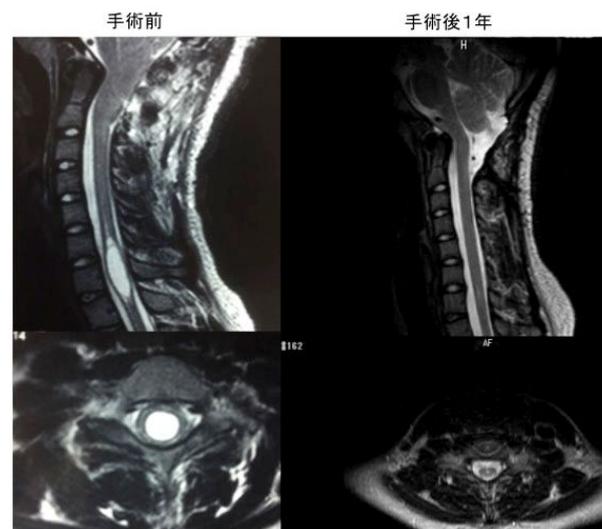


図. 該当症例の頸髄 MRI。

術後において空洞は著明に改善している。

D. 考察

1 例のみからの検出であり偶発的検出の可能性もあるが、抗 MOG 抗体の特異度は抗 AQP4 抗体陰性視神経髄炎症例において高いことも報告されていることより(Waters P et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e89)、空洞形成に關与する可能性も示唆される。今後症例数のさらなる蓄積を含め検討が必要である。

E. 結論

- 1 . 脊髄空洞症患者血漿を用いた抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体の測定結果を報告した。
- 2 . キアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症の 1 例において、抗 MOG 抗体が陽性であった。
- 3 . 該当症例は解離性感覚障害を認めない点が非典型的であったが、それ以外のリン両所見および経過は脊髄空洞症として典型的経過を辿るものであった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitta T, Yabe I, Takahashi I, Matsushima M, Sasaki H, Shinohara N. Clinical efficacy of istradefylline on lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease. *International Journal of Urology* 23; 893-894, 2016
- 2) Li S, Zhang P, Kim NC, Kolatis R, Kanagaraj A, Yabe I, Tanino M, Tanaka

S, Sasaki H, Kim HJ, Taylor P. Genetic Interaction of hnRNPA2B1 and DnaJB6 in a *Drosophila* Model of Multisystem Proteinopathy. *Hum Mol Genet* 25; 936-950, 2016

- 3) Sakushima K, Yamazaki S, Hayashino Y, Fukuhara S, Yabe I, Sasaki H. Influence of urinary urgency and other urinary disturbances on falls in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 360; 153-157, 2016

- 4) Miki Y, Tanji K, Mori F, Utsumi J, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Alteration of Upstream Autophagy-Related Proteins (ULK1, ULK2, Beclin1, VPS34 and AMBRA1) in Lewy Body Disease. *Brain Pathol* 26; 359-370, 2016

2. 学会発表

- 1) 矢部一郎、矢口裕章、加藤容崇、三木康生、谷川 聖、白井慎一、高橋育子、藤岡伸助、國枝保幸、西原広史、田中伸哉、坪井義夫、若林孝一、佐々木秀直；家族性進行性核上性麻痺症候群家系の遺伝子解析結果に基づいた孤発性進行性核上性麻痺の遺伝子解析研究。第 57 回日本神経学会学術集会。神戸，2016

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得；該当なし
2. 実用新案登録；該当なし
3. その他； 該当なし