

## 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液、血清における抗酸菌の影響に関する研究

演者・共同演者 横山和正<sup>1</sup>、Cossu Davide<sup>1</sup>、富沢雄二<sup>1</sup>、百溪英一<sup>1,2</sup>、服部信孝<sup>1</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症 (MS) の原因は不明であるが、遺伝因子、環境因子、さらに感染因子が発症や再発の影響因子であることが報告されている。今回我々は感染因子として抗酸菌に属するヨーネ菌と BCG に着目した。既報ではイタリアサルジニア島でいくつかのヨーネ菌特異抗原は健常者に比べて MS 患者の抗体や細胞性免疫を有意に上昇させており、国内でも同様の結果を我々はすでに報告し、また MS 患者において BCG に対する抗体産生が MS 患者血清では NMOSD、健常者と比較して低値である事も報告してきた。今回我々は国内での MS 患者および視神経脊髄炎患者での血清、髄液中のヨーネ菌由来のペプチドに対する抗体産生能を比較した。MS 患者においては血清における BCG 菌体にはなく MAP 菌体のみ存在する MAP<sub>5p</sub> ペプチドに対して、また MAP 菌体膜外部に存在する MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> に対する IgG 抗体産生が MS 患者で優位に高値であり、髄液中での IgG 抗体産生も亢進していた。特に MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> は T 細胞の受容体とのアミノ酸配列とホモロジーを有しており、分子相同性を介した T 細胞への抑制が MS 発生機序に影響していると考えられた。

### 研究目的

多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の髄液、血清において抗酸菌由来抗原合成ペプチドおよびミエリン抗原に対する抗体産生に差があるかどうかについて検討する。

### 研究方法

多発性硬化症 46 名、視神経脊髄炎 42 名の髄液、血清を 29 例の対照と比較して

*Mycobacterium avium* subsp.

*paratuberculosis* (MAP) pentapeptide (MAP<sub>5p</sub>), と MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> そして myelin basic protein (MBP)<sub>85-98</sub> 合成ペプチドに対する抗体産生について間接 ELISA 法を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

順天堂大学の倫理委員会の承認を受けた

(承認番号 205)。

所属： 1 順天堂大学神経学講座 2 東都医療大学ヒューマンケア学部

## 研究結果

MS 患者においては血清における MAP\_5p と MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対する抗体産生が優位に高値であった。また一部の MS では髄液での同ペプチドに対する抗体価も上昇していた。さらに髄液抗体産生指標を測定することで一部の MS では髄液でのペプチド特異的な IgG 抗体産生が上昇していた。同時に行った MBP に対する抗体産生については差を認めなかった。MS 女性では男性と比較して抗体産生が旺盛であった。

## 考察

MS は女性および白人に多くサルジニアでの MS 発生率は日本の 10-20 倍程度である。抗酸菌の MS への影響については菌種によって異なっており、例えば抗酸菌の中でも BCG は結核予防のためのワクチンとして国内では皮下接種をうけるが、接種率は国によって様々であるが、MS の防御要因として報告され現在臨床治験がおこなわれている。一方家畜が終宿主である抗酸菌に属するヨーネ菌の蔓延率は欧州では非常に高く、ヨーネ菌特異的な IS900 遺伝子が MS 患者の末梢血から検出されたことがサルジニアから報告されている。一方、MS になりやすい HLA クラス II 遺伝子はサルジニア、日本、で共通している (HLA DPB1\*0301、HLA DRB1\*0405/DQB1:0301)。以上より遺伝的要因だけでは MS の発生機序を説明することは困難であり、MS における感染因子の影響について、発病患者数が増え続けている日本と比較することが重要である。我々は国内 MS 患者においてヨーネ菌を構成する MAP\_2694<sub>295-303</sub> というペプチドに対する抗体がサルジニア同様 MS 患者で有意に高いことを過去に明らかにしたが、今回はさらに

踏み込んで髄液での抗体産生および MAP 特異的で他の抗酸菌に存在しないアミノ酸配列である MAP\_5p に対して検討した。MS 患者血清ではすべての MAP\_5p に対する IgG 抗体産生陽性患者は MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対しても IgG 抗体産生を示し、髄液においても一部の MS では各々のペプチドに対する IgG 抗体産生が亢進していることを明らかにした。

近年の国内での MS 患者数の増加はヨーネ菌の死菌抗原の経口曝露による影響を受けている可能性がある。その病態としてはある特定の遺伝子因子をもった患者では曝露により MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対して抗体が産生され、既報で MS の病態を抑制すると考えられている T 細胞に対する分子相同性を介しての抑制や、TLR2 ないし TLR4 を介しての樹状細胞の活性化およびその後の免疫原性 T 細胞誘導や、腸管で MAP に感作されたのち、ある特定の B 細胞が中枢神経内で長期抗体産生細胞となり MAP\_2694<sub>295-303</sub> や MAP\_5p に対する特異的免疫賦活過程が病態に関与しているかもしれない。

## 結論

ヒトを終宿主としない抗酸菌 MAP に存在しているペプチド配列が MS 患者の血清のみならず髄液中でも特異抗体産生の標的となることが明らかとなった。今後は遺伝子背景を含めた検討、T 細胞の解析を九州大学と共同で行う。

## 文献

Bacteria-Host Interactions in Multiple Sclerosis.  
Cossu D, Yokoyama K, Hattori N.  
Front Microbiol. 2018 Dec 4;9:2966.  
Review.

Anti-Mycobacterial Antibodies in Paired Cerebrospinal Fluid and Serum Samples from Japanese Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Yokoyama K, Cossu D, Hoshino Y, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

J Clin Med. 2018 Dec 7;7(12).

Altered humoral immunity to mycobacterial antigens in Japanese patients affected by inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Cossu D, Yokoyama K, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

Sci Rep. 2017 Jun 9;7(1):3179.

Conflicting Role of *Mycobacterium* Species in Multiple Sclerosis. Cossu

D, Yokoyama K, Hattori N.

Front Neurol. 2017 May 19;8:216. Review.

Humoral response against host-mimetic homologous epitopes of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Japanese multiple sclerosis patients.

Cossu D, Yokoyama K, Sechi LA, Otsubo S, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

Sci Rep. 2016 Jun 30;6:29227.

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