

抗 MOG 抗体陽性例における病理学的検討

班 員 藤原一男^{1,2}

共同研究者 高井 良樹²、三須 建郎^{2,3}、金子 仁彦^{2,4}、千原 典夫⁵、成川 孝一⁶、土田 聡子⁷、西田 裕哉⁸、小松鉄平⁹、高橋 利幸^{2,10}、Hans Lassmann¹¹、青木 正志²

研究要旨

Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)は、髄鞘の最外層に存在する髄鞘構成蛋白の一つであり、この抗原の立体構造を認識する自己抗体（抗 MOG 抗体）は、近年視神経脊髄炎や急性散在性脳脊髄炎、皮質脳炎など様々な中枢神経系脱髄疾患で検出されることが報告されている。臨床的に、典型的な多発性硬化症（Multiple sclerosis; MS）では陰性であることも知られているが、過去に行われた病理学的検討においては、抗 MOG 抗体陽性例における脱髄病巣の特徴は液性免疫因子沈着を伴う MS 的脱髄病理（MS pattern）であるとされてきた。今回の検討では、10 例の抗 MOG 抗体陽性例における脳生検検体を用いて、その病理学的特徴を解析した。結果、抗 MOG 抗体により生じる脱髄病巣は、ADEM の特徴とされる血管周囲性脱髄により特徴づけられる事が判明した。また、脱髄病巣の 35% では、MOG 優位の髄鞘脱落を呈しており、MOG の選択的障害が存在していることが示唆された。更に CD4 優位の T 細胞浸潤を伴うことや、補体の脱髄病巣への沈着が比較的に少ないことなど、多発性硬化症及び視神経脊髄炎の病理学的特徴とは明確に異なっており、MOG 抗体陽性疾患は中枢性炎症性脱髄疾患における独立した疾患概念であることが示唆された。

1)福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座

2)東北大学神経内科

3)東北大学医学部多発性硬化症治療学講座

4)国立病院機構宮城病院

5)神戸大学神経内科

6)石巻赤十字病院神経内科

7)秋田赤十字病院小児科

8)東京都立神経病院小児科

9)慈恵医科大学神経内科

10)国立病院機構米沢病院

11)ウィーン医科大学神経免疫学

【研究目的】

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性疾患における脱髄病巣の病理学的特徴を明らかにする

【研究方法】

対象は 2004 年 11 月から 2018 年 7 月の期間において、脳生検が施行された MOG 抗体陽性症例の内、病理学的に脱髄病巣が確認された 10 例。全脱髄病巣を免疫組織化学的に評価し、脱髄パターン及び脱髄病巣と細胞性・液性免疫因子との関係性について、

既存の中枢性炎症性脱髄疾患（多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎）との比較検討を行った。

【結果】

対象症例の発症年齢は 30.5 歳（中央値、範囲 9-64 歳）であった。脳生検は、発症から 1 ヶ月（中央値、範囲 0.5-96 ヶ月）で施行されており、内 7 例は未治療であった。臨床診断は、急性散在性脳脊髄炎が 2 例、再発性散在性脳脊髄炎が 1 例、脳症を伴わない多発脳病変が 3 例、進行性白質脳症が 3 例、皮質性脳炎が 1 例であった。病理学的には、その臨床診断に関わらず、大多数が急性散在性脳脊髄炎の特徴とされる血管周囲性脱髄病巣、またはその癒合性病変を呈しており、多発性硬化症様の広範な脱髄病巣は希であった。MOG 抗体陽性疾患における脱髄病巣は、35%において MOG 優位の髄鞘脱落を示しており、myelin associated glycoprotein (MAG) 優位の脱髄パターンを特徴とする視神経脊髄炎と対称的であった。血管周囲の炎症細胞浸潤は、マクロファージ及び T 細胞が主体であり、CD4 陽性細胞が優位であった。一方で B 細胞の浸潤は軽度であった。免疫グロブリンや活性補体などの液性免疫因子の沈着は、血管周囲及び脱髄病巣におけるマクロファージ内で時に認められたが、その頻度は視神経脊髄炎と比較して非常に少なかった。

【考察】

今回の検討により、抗 MOG 抗体による脱髄病巣は、過去に報告された MS pattern ではなく、急性散在性脳脊髄炎様の血管

周囲性脱髄を特徴とし、補体沈着は比較的希であることが示された。また、MOG 優位脱髄病巣の存在から、抗 MOG 抗体は実際に MOG 抗原をターゲットとしていることが示唆された。一方で、抗 MOG 抗体は補体活性を有する IgG1 サブクラスであることが知られているが、補体の活性化には IgG が集族していることが必要とされる。AQP4 は膜上に特徴的な格子構造を作ることによって IgG が集族しやすいが、MOG は髄鞘構成蛋白の 0.5%程度であることから、抗 MOG 抗体の補体活性は、抗 AQP4 抗体陽性例と比較し減弱することが想定され、今回認められた結果は妥当であると思われる。

【結論】

MOG 優位の髄鞘脱落と血管周囲性脱髄病巣は、MOG 抗体陽性症例における特徴的な急性期病理所見であり、多発性硬化症及び視神経脊髄炎と明確に異なっていた。本研究から、MOG 抗体陽性疾患は中枢性炎症性脱髄疾患における独立した疾患概念であることが示唆された。

【参考文献】

なし

【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