

視神経脊髄炎病巣における炎症極性の解析

班 員 河内泉¹⁾

共同研究者 柳村文寛¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 若杉尚宏¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は、アクアポリン 4 (AQP4) 発現消失とアストロサイト細胞死に加え、顆粒球と補体の沈着を特徴とする中枢神経系自己免疫炎症性疾患である。中枢神経に炎症性脱髄を引き起こす多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) とは異なる独自の病理像を呈する。本研究では NMOSD の炎症極性の特徴を明らかにするために、melanoma cell adhesion molecule (MCAM) の免疫染色を行い、MCAM陽性Tリンパ球を解析した。NMOSD の initial lesions (IL) / early active lesion (EA) には好中球と好酸球を主体とする顆粒球、マクロファージ、活性化したミクログリア、血管周囲性補体沈着に加え、MCAM陽性Tリンパ球を認めた。総Tリンパ球に占めるMCAM陽性Tリンパ球の頻度はlate active lesions (LA) とinactive lesions (IA) に比してIL/EAで有意に高かった。三次元解析で、IL/EAにはMCAM陽性Tリンパ球がMCAM陽性血管と近接する像を認めた。MCAM陽性Tリンパ球はinterleukin (IL)-17を産生すると考えられているため、NMOSD病巣はIL-17を主体とする炎症極性を有し、IL-17が顆粒球を誘導する可能性が考えられた。以上からNMOSD病巣は T_H17/T_C17 に偏位した炎症極性を持つことが特異な病理像を生む一因であると考えられた。

研究目的

MSとNMOSDは代表的な中枢神経系自己免疫疾患である。MSでは髄鞘・オリゴデンドロサイトが障害されるが、自己抗原は未同定である。NMOSDではAQP4水チャネルに対する自己抗体が産生され、活性化補体を介してアストロサイトが障害される。MSとNMOSDにおける「炎症」と「神経変性」の機序が異なること、MSでみられる進行性の臨床経過がNMOSDでは稀であることから、両者の病態を比較することは重要である¹⁻⁴。

ヘルパーT細胞にはインターフェロン (interferon; IFN)- γ を産生する T_H1 細胞、IL (interleukin; IL)-4を産生する T_H2 細胞、IL-17を産生する T_H17 細胞、IL-10を産生する制御性T細胞といった異なるサブセットがあり、

それらを誘導するサイトカインのバランスによって炎症極性が生じる。MSでは T_H1 細胞による炎症が主体といわれてきたが、近年は T_H17 細胞の関与も報告されている⁵。MCAMは免疫グロブリンスーパーファミリーの膜貫通糖タンパクで、IL-17を産生するT細胞と血管内皮細胞に発現し、T細胞と血管内皮細胞の細胞-細胞接着に働く。MSの再発時の脳脊髄液と活動性病変ではMCAM陽性T細胞が増加し、MSの動物モデルでは T_H17 細胞がMCAMを介して中枢神経に浸潤する⁶。

NMOSDの再発時の脳脊髄液ではIL-17が上昇し、末梢血にAQP4特異的 T_H17 細胞が存在することが報告されている⁷。しかし、NMOSDの病巣においてT細胞の極性を解析した報告はない。そこで、MCAMとT細胞マ

所属: ¹⁾新潟大学脳研究所神経内科

ーカーの免疫染色を用いて NMOSD の炎症極性を明らかにすることを本研究の目的とした。

研究方法

NMOSD と臨床病理学的に診断された剖検例 7 例の脊髄組織を用いた。正常対照として、非中枢神経疾患剖検例 5 例の脊髄組織を用いた。AQP4, GFAP, CNPase, MBP, NF, C9neo, Iba-1, CD3, CD4, CD8, CD20, MCAM の免疫組織化学を行った。既報に基づいて、NMOSD の脊髄病変を IL, EA, LA, IA に分類した。

研究結果

NMOSD 病変では、全例で pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity を認めた。C9neo の免疫組織化学では IL/EA において血管周囲の活性化補体沈着を認め、HE 染色で血管壁の肥厚とヒアリン化を認めた。NMOSD の IL/EA には著しい炎症細胞浸潤があり、好中球を主体とする顆粒球、マクロファージ、活性化したミクログリアを認めた。リンパ球の表面マーカーの免疫組織化学では MCAM 陽性 T 細胞を認めた。MCAM を高度に発現する血管の割合は、IL/EA において LA と IA よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。IL/EA に浸潤する T 細胞における MCAM 陽性 T 細胞が占める割合は LA と IA よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。IL/EA では MCAM 陽性 T 細胞が MCAM 陽性血管の外へ遊走する像を認めた。

考察

NMOSD の剖検病理組織を用いて、脊髄病変の早期では血管壁の MCAM 発現が高く、MCAM 陽性 T 細胞が有意に多く浸潤することを示した。NMOSD の病巣にある T 細胞は MCAM を介して実質に浸潤し、IL-17 を産生することで好中球を誘導する可能性が示唆された。ANCA 関連血管炎では過剰な好中球の活

性化シグナルが病変形成に大きな役割を果たすことが知られている⁸。NMOSD においても IL-17/好中球によりもたらされるシグナルが中枢神経の病変形成への関与する詳細な機構を明らかにする必要がある。ヒト NMOSD の中枢神経病変は、AQP4 抗体と活性化補体による液性免疫に加え、IL-17 に特化した炎症極性をもつことが特徴と考えられた。

結論

NMOSD の早期脊髄病変には MCAM 陽性 T 細胞が浸潤する。NMOSD 病巣は T_H17/T_C17 に偏位した炎症極性を持つ。

文献

1. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-624.
3. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Ann Neurol 2013;73:65-76.
4. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Neurology 2009;73:1628-1637.
5. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, et al. Ann Neurol 2009;66:390-402.
6. Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, et al. Brain 2012;135:2906-2924.
7. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al. Ann Neurol 2012;72:53-64.
8. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Brain 2014;137:520-536.

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