

抗 MOG 抗体陽性疾患における T 細胞反応性に関する研究

班員：藤原一男^{1,4}

演者・共同演者：○小野紘彦¹、三須建郎¹、松本勇貴¹、生田目千尋¹、高井良樹¹、西山修平¹、黒田宙¹、高橋利幸²、中島一郎³、青木正志¹

演者・共同演者の所属：1. 東北大学 脳神経内科, 2. 国立病院機構米沢病院 脳神経内科, 3. 東北医科薬科大学 脳神経内科, 4. 福島県立医科大学 多発性硬化症治療学

研究要旨

抗 MOG 抗体が NMOSD や急性散在性脳脊髄炎などの中枢神経炎症性疾患の一部に認められ、抗 MOG 抗体の意義やその病原性の有無に関心が集まっている。細胞性免疫の関与によって血液脳関門が破綻し病原性が発揮されると考えられ、MOG 特異的 T 細胞が抗 MOG 抗体関連疾患のミエリン障害に関わることが推察される。そこで本研究は、抗 MOG 抗体関連疾患患者の PBMC を用い、MOG のオーバーラッピングペプチドを含む種々の中枢神経抗原との T 細胞の免疫応答の検討比較を行った。24 名の抗 MOG 抗体陽性患者、20 名の抗 AQP4 抗体陽性患者および 17 名の健常者で解析したところ、抗 MOG 抗体関連疾患患者の末梢血 T 細胞において、MOG p16-40, MOG p181-205 への反応性がみられ、抗原特異的 T 細胞が MOG 抗体関連疾患で関与することが示唆された。

研究目的

抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性 neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) において、抗 AQP4 抗体は免疫寛容の破綻によって生じ、病原性が発揮されるためには細胞性免疫の関与によって血液脳関門が破綻することが重要と考えられている。近年抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が NMOSD や急性散在性脳脊髄炎などの中枢神経炎症性疾患の一部に認められ、抗 MOG 抗体の意義やその病原性の有無に関心が集まっている。抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と同様に免疫寛容が破綻することで発症すると考えられ、MOG 特異的 T 細胞が抗 MOG 抗体関連疾患のミエリン障害に関わることが推察され

る。しかし、これまで抗 MOG 抗体関連疾患における T 細胞応答の解析は殆どない。本研究は、抗 MOG 抗体関連疾患患者や抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD などの末梢血を用い、MOG のオーバーラッピングペプチドを含む種々の中枢神経抗原との T 細胞の免疫応答を検討比較することを目的とする。

研究方法

24 名の抗 MOG 抗体陽性患者、20 名の抗 AQP4 抗体陽性患者および 17 名の健常者から末梢血単核球細胞(PBMC)を分離した。全長をカバーし 10 アミノ酸ずつオーバーラップするように合成した 14 種類の MOG ペプチド、脱髄性疾患に於いて応答性が報告されている 5 種類の AQP4 ペプチ

ド、2種類のMBPペプチド、2種類のPLPペプチドをPBMCにそれぞれ添加して培養した。フローサイトメーターによりCD4 T細胞における活性化マーカーであるCD69発現を検討し、非刺激群とのStimulation Indexを算出し2以上を有意とし、正常コントロールと比較検討した。また、同様の培養細胞において、細胞内サイトカイン産生(IFN- γ , GM-CSF)を、フローサイトメーターを用いて解析し、同じく中枢神経抗原に対するT細胞反応性を評価した。

研究結果

健常者との比較において、抗MOG抗体陽性患者由来T細胞はMOG p16-40, p181-205に対し有意にCD69発現が増加していた。また健常者との比較において、抗MOG抗体陽性患者由来T細胞はMOG p16-40に対し有意にGM-CSFの産生が増加していた。また3名の抗MOG抗体陽性患者において急性期と寛解期におけるT細胞のペプチド反応性を解析したところ、3名とも急性期でCD69発現が増加している傾向がみられた。一方、AQP4抗体陽性NMOSDにおいては、健常者との比較において、AQP4 p21-40, p211-230, MOG p166-190に対し有意にCD69発現の増加がみられ、活性化が確認された。

考察

GM-CSFは炎症性サイトカインであるが、その欠損マウスは実験的脳脊髄炎を発症しないことから、GM-CSFは中枢神経系の炎症において必須のサイトカインと考えられている。近年ではGM-CSF陽性のTh17細胞

がさまざまな自己免疫疾患と関わることが報告され、GM-CSFは病原性Th17の特徴とされている。本研究においても、抗MOG抗体陽性患者由来のT細胞がMOGペプチドと反応しGM-CSFを産生した。このことは、抗MOG抗体陽性疾患の中枢神経炎にT細胞が関わっていることが示唆される。また既報において抗MOG抗体陽性患者の脳脊髄液中でGM-CSFの増加が報告されているが、その由来がT細胞からであることが示唆され、病態との関わりが考えられる。

本研究で得られたMOGのT細胞応答性については、MOG p16-40での応答性については細胞外ドメインである他、古くから脳炎惹起性が実験的自己免疫性脳炎で報告されているMOG p35-55との関係が示唆され、ヒトと齧歯類で類似した免疫応答があることが示唆される。

結論

抗MOG抗体関連疾患患者の末梢血T細胞において、MOG p16-40, MOG p181-205への反応性がみられた。T細胞のペプチド反応性が疾患活動性と関連がみられること、ペプチドと反応したGM-CSF陽性T細胞の増加がみられることから、抗原特異的T細胞がMOG抗体関連疾患で関与することが示唆される。

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