

免疫性神経脱髄性疾患の血液・髄液解析による急性期鑑別法の確立

星野泰延¹⁾²⁾ 横山和正¹⁾ 能登大介²⁾ Cossu Davide¹⁾ 三宅幸子²⁾ 服部信孝¹⁾

研究要旨

視神経脊髄炎(NMOSD)は中枢神経の抗体依存性自己免疫性疾患であるが、NMOSDにおける抗体産生細胞の同定、T-B細胞インターアクションによるB細胞分化機序、分化の場について詳細な説明はされていない。さらに急性期においては中枢神経特異的自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)やミエリン外膜を構成するミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)に対する抗体陽性で近年注目されてきたMOG抗体関連疾患(MOG-IgG-associated encephalomyelitis: MOG-EM)との鑑別が困難である。今回我々は健常人(HC)24例、MS24例、AQP4抗体陽性NMOSD22例、MOG-EM12例の患者から得られた末梢血単核細胞(PBMC)のT細胞およびB細胞サブセットを解析した。また急性期のMSおよびAQP4抗体陽性NMOSD患者の脳脊髄液(CSF)の免疫細胞を比較した。結果として、寛解期のAQP4抗体陽性NMOSD患者において、peripheral helper T(TPH)細胞とSwitched memory B(SMB)細胞、Plasmablast(PB)の頻度がMS、HCに比べて優位に増加していた。しかし、これらの変化はMOG-EMでは認めなかった。また急性期のMSとAQP4抗体陽性NMOSDの比較では、寛解期と同様にTPH細胞、SMB細胞、PBの頻度がMSに比べて優位に増加していた。CSFにおいてもSMB細胞はAQP4抗体陽性NMOSD患者において優位に増加していた。さらに、SMB細胞とTPH細胞の共培養の結果では、健常群と比してAQP4抗体陽性NMOSD患者の方が抗体分泌細胞(ASC)に分化する割合が優位に増加していた。以上の結果はSMB細胞とTPH細胞がNMOSDの抗体産生に強く関与していることを示している。また類縁抗体関連疾患であるMOG-EMはNMOSDと病態機序が異なることも推察させる。NMOSDを含めた抗体関連中枢神経特異的自己免疫疾患の急性期診断への応用および病態の一部を明らかとした。

研究目的

NMOSDは中枢神経の自己免疫性疾患である。水チャンネルaquaporinが発見されたが、患者血清からアクアポリン4抗体(AQP4抗体)が陽性であることが発見され、広く臨床診断として利用されている。しかし、NMOSDにおける抗体産生、病態機序については一部報告されているがまだ不明な点が多い¹⁾。さらに抗体産生がPBのみならずSMB細胞からも産生されるのか、T-B細胞インターアクションがどこでの細胞間で行われB細胞の分化に関与し、抗

体分泌を行うのかは不明である。特に扁桃、リンパ節、脾臓、パイエル板などの二次リンパ節ではなく、三次リンパ組織様構造において抗体産生に関与するTPH細胞が最近報告された²⁾、この細胞群のNMOSDによる関与はまだ証明されていない。本研究ではそれらの抗体分泌細胞への分化と病態への関与について明らかとし、臨床においては特定の細胞群に着目した急性期中枢神経脱髄性疾患の鑑別を行うことをその目的とする。

所属：1)順天堂大学神経学講座 2)順天堂大学免疫学講座

研究方法

健康人 24 例、多発性硬化症 (MS) 24 例、AQP4 抗体陽性 NMOSD 22 例、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 MOG-EM 12 例の患者から得られた PBMC の T 細胞および B 細胞サブセットの頻度を分析した。また再発期の MS または AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者の CSF の免疫細胞を解析した。さらには、ソーティングで分離した B 細胞と T 細胞サブセットの共培養を行い、ASC への分化と免疫グロブリンの産生を分析した。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究であり、順天堂大学の倫理委員会の承認を受けている。

研究結果

寛解期の AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者において、TPH 細胞と SMB 細胞、Plasmablast の頻度が MS, HC に比べて優位に増加していた。しかし、これらの変化は MOG-EM では認めなかった。また急性期の MS と AQP 4 抗体陽性 NMOSD の比較では、寛解期と同様に TPH 細胞、SMB 細胞、Plasmablast の頻度が MS に比べて優位に増加していた。CSF 中でも SMB 細胞は AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者において優位に増加していた。さらに、SMB 細胞と TPH 細胞の共培養の結果では、健常群と比して AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者の方が ASC に分化する割合が優位に増加していた。

考 察

以上の結果は SMB 細胞と TPH 細胞が三次リンパ組織様構造での AQP 抗体分泌により NMOSD の病因に関与すること、また類縁疾患である MOG-EM は NMOSD と病態機序が異なること、臨床では急性期の髄液、血液解析で NMOSD, MOG-EM,

MS が鑑別可能であることが明らかとなった。最近免疫チェックポイント阻害剤の効果を示す患者においては B 細胞特に SMB が腫瘍内に入り込んでいて三次リンパ組織様構造での SMB が重要であることが報告された³⁾。よって、NMOSD および重症筋無力症のような抗体関連自己免疫疾患においても、SMB、TPH に着目したさらなる解析が新治療標的薬の発見につながる可能性がある。

結 論

SMB 細胞と TPH 細胞が NMOSD の抗体産生に強く関与していることを初めて明らかとした。また類縁抗体関連疾患である MOG-EM は NMOSD と病態機序が異なること含め、フローサイトメトリーにより MS/NMOSD/MOG-EM の急性期診断に応用可能であることが明らかとなった。

文 献

- 1) Chihara et al., PANS 2011;108: 3701-06.Scott A Jenks et al., Immunity 2018; 49: 725-239.
- 2) Deepak A. Rao et al., Nature 2017; 542, 110-114
- 3) Helmink BA et al. Nature 2020, 577: 549-555

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