

## MOG 抗体陽性神経疾患の臨床・病態に関する研究

分担研究者： 藤原一男

研究協力者： 三須建郎、高井良樹、金子仁彦、小野紘彦、高橋利幸、佐藤ダグラス、小川 諒、西山修平、松本勇貴、生田目千尋、黒田 宙、千原 典夫、成川 孝、土田 聡子、西田 裕哉、小松鉄平、ハンス・ラスマン、中島一郎、青木正志

所属施設名： 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、一般財団法人脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター、東北大学神経内科、国立病院機構 米沢病院神経内科、神戸大学神経内科、石巻赤十字病院神経内科、秋田赤十字病院小児科、東京都立神経病院小児科、慈恵医科大学神経内科、ウィーン医科大学脳研究所、東北医科薬科大学老年神経内科

### 研究要旨

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体陽性神経疾患の臨床と病理病態を解析した。1) 日本人の多数例における臨床解析では、小児と成人で臨床病型が異なり、年齢に関わらず半数が再発性の経過をとった。これらの特徴は多発性硬化症(MS)や抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)とは異なっていた。抗 MOG 抗体価の推移と再発の有無に関連がみられ、治療を考えるうえで重要と思われた。2) 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、MS 及び NMOSD と異なる特徴だった。したがって本疾患は新たな中枢性炎症性脱髄疾患であることが示唆された。3) 本疾患患者の末梢血 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たこと、ペプチドと反応した GM-CSF 陽性 T 細胞の増加がみられたこと等から、抗原特異的 T 細胞が病態に関与すると考えられた。

### A. 研究目的

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (MOG) 抗体は、抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)や、小児の急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) などで検出されるが、成人の典型的な多発性硬化症 (MS) ではほとんど検出されず、新たな中枢神経の炎症性脱髄疾患として注目されている。我々は、(1) 多数の日本人抗 MOG 抗体陽性例の臨床的特徴、神経病

理的所見と MOG 反応性 T 細胞の解析を行った。

### B. 研究方法

1) 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。

2) 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。

3) 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- $\gamma$ , 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。

### C. 研究結果

1) 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優位の髓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。

2) 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優位の髓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。

3) 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

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。

#### D. 考察

1) 日本人の抗 MOG 抗体陽性疾患の多数例における解析を行い、その臨床的特徴の全体像を明らかにした。約半数の症例では、炎症は一過性で単相性の経過を呈し、抗体が陰転化していた。この点は、本疾患の治療を考えるうえで重要な知見である。

2) 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 が集簇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 が集簇しやすいが、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た。

3) 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与することが報告され、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症に 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 MOGp35-55 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。

#### E. 結論

1) 抗 MOG 抗体陽性疾患は、年齢により臨床像が異なり、年齢に関わらず半数が再発性の経過であった。これらの特徴は MS や抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD とは異なるものであった。抗体価の推移と経過が関連し、再発予防を考えるうえで抗体価の推移の評価が重要である可能性がある。

2) 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。

3) 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。

#### F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (35) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (10) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 藤原一男. 視神経脊髄炎. 今日の治療指針 医学書院, 2018 年版, 922-923, 2018.

学会発表

1. 藤原一男: シンポジウム 34 : 補体からみた神経免疫疾患の病態解明と治療の最前線、補体阻害薬は NMOSD 治療を変えることができるか, 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.

(2) 海外発表

口頭発表 (40) 件

原著論文による発表 (20) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (8) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Trial of eculizumab in aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 381:614-625, 2019
2. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trila of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124.

3. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. Curr Opin Neurol 2019 Jun;32(3):385-394

学会発表

1. Fujihara K. Teaching Course 23: NMOSD Current concept and clinical management: MOG-antibody disease update and differentiation from MS and AQP4-antibody positive disease. 34<sup>th</sup> Congress of European Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin (Germany), September 12, 2018.
2. Fujihara K. Charcot Lecture: NMO/NMOSD and anti-MOG related CNS Demyelinating Diseases. The 54<sup>th</sup> Canadian Neurological Sciences Federation Congress, Montreal (Canada), June 18, 2019.
3. Fujihara K. Treatment of NMOSD: The 20<sup>th</sup> Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS), Sao Paulo (Brazil), August 23, 2019.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当するものなし

2. 実用新案登録

該当するものなし

3. その他

該当するものなし