

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名#2）

炎症性グリア病である多発性硬化症と視神経脊髄炎における自己免疫炎症と病変部位の解析

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	佐治越爾	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	中島章博	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	柳村文寛	新潟大学脳研究所脳神経外科学・長岡中央総合病院神経内科
共同研究者	柳川香織	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	若杉尚宏	新潟大学脳研究所脳神経外科学・西新潟中央病院脳神経内科
共同研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経外科学

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は中枢神経系二大自己免疫性疾患である。NMOSD の標的自己抗原はアストロサイトに発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である。一方、MS の標的自己抗原は髄鞘・オリゴデンドロサイトに発現する何らかの分子が推測されている。以上から、MS と NMOSD は「炎症性グリア」と総称することができる。本研究では炎症性グリア病である MS と NMOSD の自己免疫炎症が引き起こす部位に着目し、病理学的・放射線学的解析により、その病態機序を明らかにすることを目的とした。病理学的解析では、NMOSD 剖検脳の IL/EA 病巣には、①血管周囲縁の活性化補体の沈着、②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上 AQP4 分子の消失 (pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions)、③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions)、④顆粒球系細胞、MCAM 陽性リンパ球、活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を多く認め、AQP4 水チャネルを標的とする NMOSD の中核的な炎症性グリア変性の病理所見と考えられた。一方、放射線学的解析では、延髄最後野病変や第四脳室に接する橋背側病変は AQP4 水分子の高発現と一致し、NMOSD 病変が多発するが、小脳では血管周囲および軟膜下に AQP4 が豊富に発現しているにも関わらず、NMOSD の病変は乏しい。以上から、NMOSD は AQP4 水チャネルを標的とする AQP4-opathy であるが、その病変は必ずしも AQP4 分子発現の強弱に完全な形で由来するわけではなく、何らかの未知の要素が潜在している可能性がある。

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は中枢神経系二大自己免疫性疾患である¹⁻⁴。NMOSD の標的自己抗原はアストロサイトに発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である。一方、MS の標的自己抗原は髄鞘・オリゴデンドロサイトに発現する何らかの分子が推測されている。以上から、MS と NMOSD は「炎症性グリア」と総称することができる。本研究では炎症性グリア病である MS と NMOSD⁵ の自己免疫炎症が引き起こす病変部位に着目し、その病態機序を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

放射線学的解析では、NMOSD 2015 国際診断基準に合致する AQP4 抗体陽性 NMOSD 連続 70 症

例を対象として、脳幹・小脳症状を呈した症例の放射線学的特徴を後方視的に解析した。

病理学的解析では、日本人 MS および NMOSD 剖検脳・脊髄・視神経に存在する炎症極性と付随する神経変性病態を病理学的に解析した。正常対照として非中枢神経疾患剖検例を用いた。AQP4, GFAP, CNPase, MOG, MBP, NF, C9neo, Iba-1, CD3, CD4, CD8, CD20, MCAM, Foxp3 をはじめとした免疫組織化学を行った。既報に基づいて、NMOSD の脊髄病変を initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA), inactive lesions (IA) に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の権利擁護のため、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

病理学的解析では, NMOSD剖検脳のIL/EA病巣には, ①血管周囲縁の活性化補体の沈着, ②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上AQP4分子の消失 (pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions), ③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions), ④顆粒球系細胞, MCAM陽性リンパ球, 活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を多く認め, NMOSDの中核的な炎症性グリア変性の病理所見と考えられた. 一方, IL/EA/LA/IAともにAQP4分子の消失した sublytic/lytic astrocyte reactionsと同範囲に神経軸索は腫大し, spheroids形成が顕著に認められた. IL/EA/LA/IA病変から遠隔に向かいワーラー変性や逆行性軸索変性が連続し, 同部位にはAQP4の発現を消失しないアストロサイトが密に存在していた. 一方, MSでは①②③はなく, 活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤はあるものの, 顆粒球の浸潤は乏しく, 病変内の軸索障害の程度は軽かった. 以上の所見は, 「NMOSDはAQP4水チャネルを標的とするAQP4-opathyである」ことを示す大きなエビデンスである.

放射線学的解析では, 脳幹・小脳症状を呈した症例 (26例 [37%] で37発作) の発症年齢および罹病期間の中央値は45歳 (IQR 36-51), 80ヶ月 (IQR 47-174), 女性は20例 (77%) であった. 脳幹・小脳症状の有無で, 男女比, 発症年齢, 年間再発率に有意な差はなかった. 脳幹・小脳症状を呈した37発作のうち, 延髄最後野症状は25発作で, 複視・眼振は9発作, めまいやふらつきは8発作であった. その他には顔面麻痺, 耳閉感, 呼吸障害, 嚥下障害, 上肢失調などを呈していた. 発作から4週間以内にMRIを撮像した25発作の病変分布は, 延髄が21発作, 橋 11発作, 中脳 6発作, 小脳 1発作で, 11発作で複数解剖領域に病変が存在した. 延髄最後野・橋背側・中脳水道に限局しない病変は, 延髄で11発作, 橋で7発作, 中脳で5発作だった. 延髄最後野に限局しない11発作で, 嘔吐・吃逆を5発作で呈していたが, 10発作は嘔吐・吃逆以外の神経症状を呈していた. 延髄最後野病変や第四脳室に接する橋背側病変はAQP4水分子の高発現と一致し, NMOSD病変が多発する⁶. 一方, 小脳では血管周囲および軟膜下にAQP4が豊富に発現しているにも関わらず, NMOSDの病変は乏しいことが明らかになった.

D. 考察

MS と NMOSD は炎症性グリア病である. NMOSD の病変は必ずしも AQP4 分子発現の強弱に完全な形で由来するわけではなく, 何らかの未知の要素が潜在している可能性がある. AQP4 発現パターン以外に病変の分布を規定する別の因子を特定する必要がある.

E. 結論

NMOSD は AQP4 水チャネルを標的とする AQP4-opathy である. しかし AQP4 水チャネルの発現動態の他にも中枢神経に病変を引き起こす機序が隠れている可能性がある.

(参考文献)

1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
3. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
4. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
5. Guo Y, Lennon VA, Parisi JE, et al. Spectrum of sublytic astrocytopathy in neuromyelitis optica. *Brain* 2021.
6. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河内泉, H. 脱髄性疾患, 非感染性炎症性疾患, 3-1. 肥厚性硬膜炎, 下畑享良編集, 脳神経内科診断ハンドブック, 2022年1月5日発行, 257-262頁, 中外医学社, 東京.
- 2) 河内泉, 自己免疫性脳炎・脳症, 福井次矢・高木誠・小室一成総編集, 今日の治療指針 2022年版—私はこう治療している, 2022年1月1日発行, 975-976頁, 医学書院, 東京.
- 3) Ueki S, Hatase T, Kiyokawa m, Kawachi I, Saji E, Onodera O, Fukuchi T, Igarashi H. Visual outcome of aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with maintenance therapy. Japanese Journal Ophthalmology. 2021;65(5):699-703. doi: 10.1007/s10384-021-00858-0.
- 4) 河内泉, 視神経脊髄炎の臨床像と自然経過, 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎update, 基礎・臨床研究の最新知見, II. 脱髄性疾患の診断update, 日本臨床 2021;79(10):1521-1527.
- 5) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022 Jan;57:103427. doi: 10.1016/j.msard.2021.103427. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34861614.
- 6) 河内泉, モノクローナル抗体の意義, A. モノクローナル抗体の基礎, Clinical Neuroscience 2021;39(12):1472-1476.
- 7) Kawachi I, Otaka H, Iwasaki K, Takeshima T, Ueda K. A Principal Component Analysis Approach to Estimate the Disability Status for Patients with Multiple Sclerosis Using Japanese Claims Data. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):385-396. doi: 10.1007/s40120-022-00324-0. Epub 2022 Jan 22.
- 8) 河内泉, 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) Q2, B細胞をターゲットとする治療薬を選択する際の留意点はありますか, 臨床のあゆみ No.112.1, 2022年2月発行, ISSN 0913-9516, <https://medical.mt-pharma.co.jp/articles/rinsho-ayumi/member/112/qa3.shtml>.
- 9) 中島章博, 河内泉, IgG4関連疾患, 中枢神経の自己免疫性・炎症性疾患ハンドブック, Brain and Nerve 2021;73(5):584-594.

- 10) 河内泉, シンポジウム9-1, 血管炎・肥厚性硬膜炎における頭痛診療のすべて, 日本頭痛学会誌 2020;47(1):104-108.

2. 学会発表

- 1) 河内泉, 神経免疫性疾患の基礎と臨床～視神経脊髄炎・多発性硬化症を中心に～, 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(金沢)(オンライン), 2022年2月.
- 2) Kawachi I. History of B-cell therapy and treatment optimization in Japan. The 13th Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) Virtual Congress 2021. (オンライン), 2021年11月.
- 3) 河内泉, 多発性硬化症の今～脳神経診療の腕のみせどころ～, 第9回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (長崎)(オンライン), 2021年11月.
- 4) Kawachi I. Neurodegeneration in gray matter of MS and NMOSD. Hot Topic 8: Neurodegeneration in demyelinating CNS disease. The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(Viena)(オンライン), 2021年10月.
- 5) 河内泉, 視神経脊髄炎の新たな治療戦略と就労両立支援, 第39回日本神経治療学会学術集会 (三重)(オンライン), 2021年10月.
- 6) 佐治越爾, 中島章博, 柳川香織, 清水宏, 岡本浩一郎, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉, 視神経脊髄炎関連疾患における脳幹・小脳病変の臨床的特徴, 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン), 2021年10月.
- 7) 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉, Tumefactive demyelinating lesion の臨床免疫病理学的検討, 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン), 2021年10月.
- 8) Saji E, Kawachi I. Chronic inflammation and disease progression in multiple sclerosis based on a neuropathological view. 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン), 2021年10月.
- 9) Kawachi I. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Neurological Disorders ~What we have learned from NMOSD and MG~. The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 2021 NAGOYA (Nagoya)(オンライン), 2021年9月.

- 10) Kawachi I. Autoimmune neurologic disorders
～What we have learned from MS and NMO～.
AOCN-NPSICON 2021 (5th Annual National
Conference of Neuropathology Society of India
(NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society
of Neuropathology (AOCN) Congress)
(India)(オンライン). 2021年9月.
- 11) 河内泉. 多発性硬化症の炎症性グリア変性
と神経変性～進行型の病態update. シンポジ
ウム 多発性硬化症: 再発によらない進行
への理解を深める. 第62回日本神経学会学
術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021年5月.
- 12) 河内泉. 視神経脊髄炎の治療～update 2021.
第62回日本神経学会学術大会(京都)(ハイブ
リッド). 2021年5月.
- 13) Saji E, Nakajima A, Wakasugi T, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Autoimmune disease comorbidities
in patients with neuromyelitis optica spectrum
disorder. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京
都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 14) Wakasugi T, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Cognitive function and thalamus
atrophy in multiple sclerosis and neuromyelitis
optica. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京
都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 15) Nakajima A, Saji E, Wakasugi T, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Characterization of spinal
hypertrophic pachymeningitis based on
immunopathological analysis. 第 62 回日本神
経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド).
2021 年 5 月.
- 16) Yanagawa K, Saji E, Nakajima A, Yanagimura
F, Wakasugi T, Umeda M, Umeda Y, Fujita N,
Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I.
Management of disease activity and obstetric
outcome of pregnancy in a Japanese cohort of
MS and NMO. 第 62 回日本神経学会学術大
会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 17) 河内泉. 神経病理から見た多発性硬化症の
炎症と変性. 第62回日本神経病理学会 (東
京)(オンライン). 2021年5月.
- 18) 河内泉. 中枢神経系自己免疫・炎症疾患 (多
発性硬化症, 視神経脊髄炎, 肥厚性硬膜炎,
自己免疫性介在性脳炎・脳症, 神経サルコ
イドーシス, 神経ベーチェット病). 第62回
日本神経病理学会. 第16回神経病理コアカ
リキュラム教育セミナー (東京)(オンライ
ン) 2021年5月.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし