

## ＜シンポジウム 4—1＞多発性硬化症の病態と治療：臨床と基礎の最前線

### 病態の解明をめざして「臨床からの考察」

吉良 潤一

要旨：多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) は、中枢神経髄鞘抗原を標的とする臓器特異的な自己免疫疾患とされる。病態の進行は、神経抗原に対する自己免疫としての antigen-driven disease という面と、抗原に無関係に進行する process-driven disease としての面がある。MS の病態研究は Th17 細胞の発見と抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体の発見により、分子レベルでの解明が急速に進みつつある。Mayo Clinic および東北大学からは、NMO は NMO-IgG/抗 AQP4 抗体がアストロサイトを障害し二次的に脱髄をおこしており、MS とはまったくことなるものであるという仮説が出されている。もう一つの考え方は、Th17 細胞 (あるいは Th1 細胞) が寄与する T 細胞性炎症により選択的で壊死性の病巣が形成され、抗 AQP4 抗体は病態を修飾しているのではないかというものである。今後、T 細胞性免疫の立場と液性免疫の立場の両者から病態解明が進んでいくことが期待される。

(臨床神経, 48 : 931—933, 2008)

Key words : 多発性硬化症, Th17, NMO-IgG, 抗aquaporin-4抗体, 視神経脊髄炎

#### 1. はじめに

多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) は、中枢神経髄鞘抗原を標的とする臓器特異的な自己免疫疾患と考えられている。その病態には、神経抗原に対する自己免疫としての antigen-driven disease という側面と、抗原に無関係に進行する process-driven disease としての側面がある。本講演では、主に前者について、T 細胞性免疫と液性免疫の立場から考察を加えたい。とくに、近年大きな注目を集めている、Neuromyelitis optica (NMO) に特異な抗体として報告された NMO-IgG<sup>1)</sup>とその責任抗原である aquaporin-4 (AQP4)<sup>2)</sup>に対する自己免疫について自験例の結果をもとに詳しく触れたい。

#### 2. 抗 AQP4 抗体陽性率

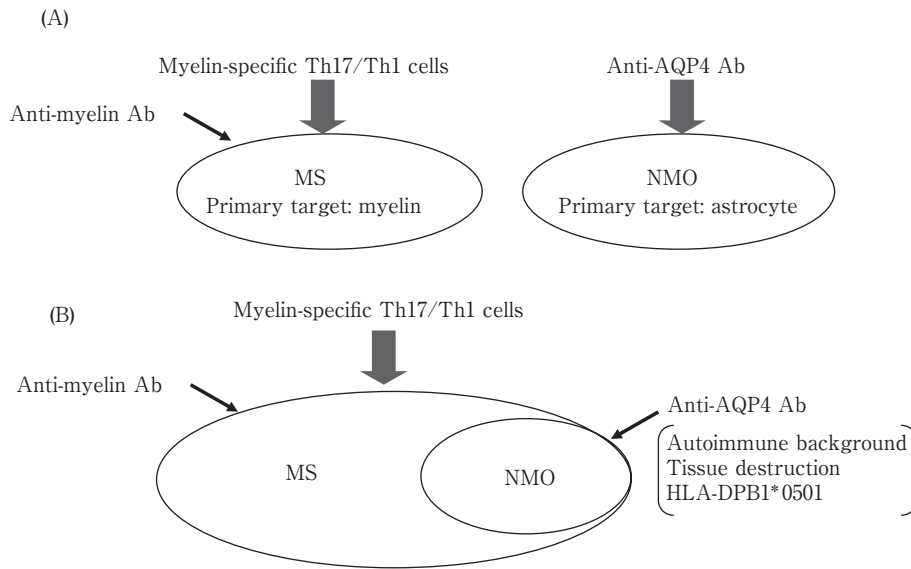
私たちは GFP-AQP4 を発現させた未固定細胞の免疫染色法とフローサイトメーター法により血清 4 倍希釈から抗体を検出することができた。NMO-IgG を Mayo Clinic で測定した 111 例の血清をもちいて自施設の抗体測定感度を検証し、より感度がすぐれていることを確認した。抗 AQP4 抗体価と NMO-IgG 抗体価は有意な正の相関を示した。本法をもちいても、抗体陽性率は 1999 年の NMO 基準<sup>3)</sup>を満たす患者で 41%、視神経脊髄型 MS (OSMS) で 35%、再発性脊髄炎で 24%、再発性視神経炎で 32% だった<sup>4)</sup>。通常型 MS (CMS) でも 8% で陽性だった。経過中に陽転した例が 3 例みられたことから、発症早期に抗体が陽性となる例が多いが、経過中に抗体が出現する例も 1 割程度存在すると思われる。

#### 3. 抗 AQP4 体陽性例の特徴

抗体陽性例は女性が多く (29 対 1)、発症年齢も抗体陰性 MS に比して高い。視神経炎や横断性脊髄炎の頻度が抗体陰性 CMS より有意に高率である。抗体陰性 OSMS よりも女性の率が高いが、他の臨床像は類似する。3 椎体を超える長大な脊髄病巣 (LESCL) は抗体陽性例の 70%、抗体陰性 OSMS の 49%、抗体陰性 CMS でも 25% でみられる<sup>4)</sup>。LESCL の部位は、抗体陽性例では胸髄中心灰白質が多く、抗体陰性 OSMS では頸髄から胸髄に多く軸位では全脊髄断面が障害される<sup>4)</sup>。一方、抗体陰性 CMS では LESCL の 70% は頸髄辺縁白質が侵され短い病巣の融合と考えられるが、30% (CMS の 9%) は灰白質を侵す長大な病巣である<sup>4)</sup>。抗体価は脊髄病巣の長さ、EDSS とは相関しない。SS-A/B 抗体陽性例では有意に抗体価が高く、他方 LESCL を有する群では有さない群よりむしろ有意に抗体価が低い。仮に抗体価が 512 倍以上を高力価群、216 倍以下を低力価群とし LESCL をともなう抗体陰性 OSMS と比較すると、高力価群では重篤な視神経炎の頻度は他群と変わらないのに、横断性脊髄炎や車椅子生活の頻度はむしろ有意に低い。一方、脳病巣、とくに広汎な脳病巣の頻度が高力価群では有意に他群より高い。広汎な脳病巣はいずれも apparent diffusion coefficient (ADC) で拡散の上昇があり血管原性浮腫の所見であった<sup>1)</sup>。

#### 4. 抗 AQP4 体陽性例の免疫・遺伝学的背景

高力価抗体陽性群では、80% で抗核抗体や SS-A/B など、その他の自己抗体が陽性で、他の自己免疫疾患の合併率が高く液性自己免疫の亢進をともなう。抗 AQP4 抗体陽性例で



**Fig. 1** In hypothesis (A), NMO is caused by anti-AQP4 antibody and is distinct from MS, which is mediated by myelin-specific Th17/Th1 cells with or without anti-myelin autoantibody. By contrast, in hypothesis (B), MS/NMO is primarily caused by myelin-specific Th17/Th1 cells, and the emergence of central nervous system-specific autoantibodies modifies the disease. Anti-myelin antibody produces widespread demyelination while anti-AQP4 antibody induces astrocyte foot process injury, resulting in profuse vasogenic edema and tissue necrosis.

は、HLA-DPB1\*0501の頻度が有意に健常者より高い(他の自己免疫疾患合併例では全例保有する)が、抗体陰性OSMSではそのような増加はみられない。

## 5. サイトカイン・ケモカインからみたT細胞の関与

末梢血でのPMAとionomycin刺激時の細胞内サイトカイン産生をIFN- $\gamma$ とIL-4についてみると、抗体陰性OSMSは健常対照群に比してCD4陽性T細胞の有意なTh1シフト(IFN- $\gamma$ 産生細胞の増加)を示す。抗体陽性者では、Th1細胞%と抗体価は有意な負の相関を示し、抗AQP4抗体低力価群は、抗体陰性OSMSと同様な特徴を示す。他方、髄液上清中のサイトカイン産生をみると、OSMS例ではその他の非炎症神経疾患に比し、抗AQP4抗体の有無にかかわらずIL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-8、IP-10などの著明な上昇を示す<sup>5)</sup>。IL-17や、IL-8、IFN- $\gamma$ の上昇は、アトピー性脊髄炎、HAM、シェーグレン症候群ではみられない。また、シェーグレン症候群で抗AQP4抗体陽性の2例においてもそのような炎症性サイトカインの上昇はみられない。これに対して、アトピー性脊髄炎では、IL-9やeotaxinなどのTh2サイトカインの上昇が顕著である。

これらのことは、背景となる炎症性疾患の状態により髄液サイトカイン・ケモカインの上昇がことなることを強く示唆する。抗AQP4抗体陽性例についても同様にシェーグレン症候群にともなう例では髄液炎症性サイトカインの上昇は顕著でない可能性がある。一方、OSMS例では、抗AQP4抗体陽性例では、Th17やTh1細胞の著明な活動性の亢進状態が示

唆される。さらに、髄液IL-17のレベルと脊髄病巣の長さが正の相関を示す<sup>6)</sup>。つまり炎症の惹起には抗AQP4抗体それ自体よりもT細胞性炎症の関与が大きい可能性が示唆される。

## 6. 新NMO診断基準の問題点

2006年のNMO基準<sup>7)</sup>では、視神経炎と急性脊髄炎があり、かつ、①LESCL、②MS基準を満たさない脳MRI所見、③NMO-IgGの3項目中2つを満たすとされる。②ではPaty基準がもちいられているが、自験抗体陽性例の70%が同基準を満たす脳病巣をともなう。抗体陽性者の脳病巣はMSとしては非典型的な脳病巣のみが強調されているが、実際にはそれ以上に高率にovoid lesionがみられる。したがって、抗体陽性例ではMSらしい脳病巣があってもNMOとされる例が多くなる一方、抗体陰性例は必然的にPaty基準を満たさない脳病巣に乏しい例である。このように異質な患者群がNMOという診断名のもとに一括されるという点は問題といえよう。

## 7. MS、NMO例における細胞性免疫と液性免疫の役割について

Mayo Clinicおよび東北大学から出されている仮説は、NMOはNMO-IgG/抗AQP4抗体がアストロサイトを障害し二次的に脱髄をおこすものでMSとはまったくことなる疾患であるというものである(Fig.1)。この仮説の証明には、抗

AQP4 抗体の移入または AQP4 の感作により NMO に特徴的な脊髄と視神経に局限した壊死性病巣が動物モデルで再現される必要がある。もう一つの考え方は、抗 AQP4 抗体陽性例と、NMO, OSMS とは完全には重複しないので、Th17 細胞 (あるいは Th1 細胞) が寄与する T 細胞性炎症により選択的で壊死性の病巣が形成され、抗 AQP4 抗体は病態を修飾しているのではないかというものである。髄鞘抗原の一つである Myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 反応性の Th17 細胞により視神経と脊髄に局限した experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) が惹起されることが報告されている<sup>8)</sup>。このようなモデルで二次的に AQP4 の立体構造を認識するような自己抗体が作られないか、また抗 AQP4 抗体で病像が修飾されないかなどが検証される必要がある。

## 8. おわりに

MS の研究においては、近年、Th17 細胞の発見と抗 AQP4 抗体の発見により、分子レベルでの解明が大きく進みつつある。OSMS や抗 AQP4 抗体陽性例で Th17 細胞がどのような自己抗原を認識しているか、また抗 AQP4 抗体がどのようにして誘導されるかが、今後の研究の大きな焦点となろう。

## 文 献

1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum

autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112

2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473—477

3) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107—1114

4) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al: Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206—1223

5) Tanaka M, Ishizu T, Ochi H, et al: Intrathecal upregulation of IFN- $\gamma$  and MIP-1 $\beta$  in juvenile muscular atrophy of the distal upper extremity. *J Neurol Sci* (in press)

6) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al: Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 988—1002

7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489

8) Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, et al: IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *J Exp Med* 2008; 205: 1535—1541

## Abstract

### To search for the pathogenesis of multiple sclerosis from the bedside

Jun-ichi Kira, M.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS), whereas neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the CNS selectively affecting the optic nerves and the spinal cord. The pathological hallmark of MS is sharply demarcated demyelinating plaque with axons relatively preserved, while in NMO both axons and myelin are involved, resulting in necrotic cavitation. The nosological position of NMO has long been a matter of debate. MS has aspects of an antigen-driven disease as well as those of a process-driven disease that is unrelated to any specific autoantigens. Research into the mechanisms of MS is rapidly progressing because of the discovery of Th17 cells producing autoimmune diseases and of NMO-IgG targeting aquaporin-4 (AQP4) on the astrocyte foot process. One hypothesis is that NMO is caused by anti-AQP4 antibodies destroying astrocyte foot processes and that it is distinct from MS. Another is that MS/NMO is caused by myelin-specific Th17 cells (or Th1 cells) and that the emergence of CNS antigen-specific autoantibodies modifies the disease. Anti-myelin antibody produces widespread demyelination whereas anti-AQP4 antibody induces astrocyte foot process injury, resulting in profuse vasogenic edema and tissue necrosis. Future research on both T cells and humoral immunity is expected to disclose the pathophysiology of MS.

(*Clin Neurol*, 48: 931—933, 2008)

**Key words:** multiple sclerosis, Th17, NMO-IgG, anti-aquaporin-4 antibody, neuromyelitis optica