

## &lt;教育講演 2&gt;

## 多発性硬化症の病態はどこまでわかったか？

松井 真

(臨床神経, 48 : 849—852, 2008)

Key words : 多発性硬化症, MRI, 実験的自己免疫性脳脊髄炎, Th1/Th2バランス, 自己抗体

## はじめに

過去 20 年間の多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) 研究の進歩にはいちじるしいものがある。MRI (magnetic resonance imaging) 画像に関する知見の集積と長期の追跡調査により、早期の MS 診断と自然経過の詳細な観察が可能となり、病初期から治療を開始するという現在の方向性が確立した。MRI は、MS の脱髄病巣や随伴する炎症性病変を描出することで、臨床症状のみでは容易に検知しえない空間的多発性と時間的多発性を証明する手段としてすぐれている。一方、1990 年代は、ヒトにおけるミエリン関連蛋白に対する自己免疫応答機序の解明とともに、MS の動物モデルとされる実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE : experimental autoimmune encephalomyelitis) をもちいた脱髄にいたる病的過程の分子免疫学的な解析が進んだ。その成果は、2000 年代に入り、種々のモノクローナル抗体製剤による再発抑制治療の試みに結びついている。しかし、理論的な背景に基づいて治療標的を絞りこんだモノクローナル抗体療法は、予想外の副作用の出現もあり、いまだ慢性期の補助的治療としての位置づけを脱していない。さらに近年、自己抗体が関与する液性免疫異常の要因が注目されている。とくに、2004 年に発表された NMO-IgG あるいは抗アクアポリン 4 抗体陽性の患者の位置づけと治療法の確立が急務である。以下に、項目別に要点を列挙する。

## 頭部 MRI

MRI 画像情報は、2001 年の McDonald らの MS 診断基準にはじめて取り入れられた。その中の満たすべき基準項目の一つが、「一つのガドリニウム造影病変あるいは 9 つのテント上 T<sub>2</sub> 高信号病変の存在」である。MS に特徴的な T<sub>2</sub> 高信号病変として、ovoid lesion の存在が重要である。これは、側脳室の接線に対して垂線を引き、そこから前後方向に 30 度以内の回転幅に長軸をもつ楕円形の病巣を指す。側脳室体部レベルで軸状断の画像を作成すると、ちょうど小静脈の走行が、定義された ovoid lesion の長軸方向に沿っている。すなわち、ovoid lesion は、小静脈から浸出して周囲の脳組織に浸潤していった炎症細胞によりひきおこされた病変部位 (MS では Daw-

son's finger として知られる脱髄病巣) であることを示している。いわば、炎症性脱髄病巣であることの間接的な証拠である。

一方、ガドリニウム造影陽性所見は、1~2 カ月以内に出現した病巣であることを示唆している。なぜならば、造影陽性所見は血液・脳関門 (BBB : blood brain barrier) が破綻していることを示しており、造影の半減期はおおよそ 3 週間であるため、2~3 半減期以内におこった活動性の炎症性病巣であると推定できるからである。すなわち、時間的な多発性を証明する画像情報を提供することができる。なお、T<sub>1</sub> 強調画像における低信号域は、MS の病理組織と対応させた研究から、軸索障害にいたった不可逆性病変であることが明らかにされている。

## MS の免疫病態

MS の免疫病態は、EAE における分子免疫学的な研究成果から推定されたものである (Fig. 1)。その根幹をなすものは、MS は Th1 病であるという概念であるが、最近、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein) を標的抗原とした EAE では、IFN- $\gamma$  や IL-2 などの炎症性サイトカインを産生する I 型ヘルパー T 細胞 (Th1) よりも、IL-17 を産生するヘルパー T 細胞 (Th17) の方が重要であることが明らかにされた。しかし、視神経脊髄型 MS (opticospinal MS : OSMS) 患者髄液で IL-17 が有意に上昇しているという間接的な知見を除いては、Th17 が MS の病態に深く関与しているという確証はいまだえられていない。むしろ、Th1/Th2 バランスが Th1 に傾く (Th2 が減少する) ことが疾患の活動性を比較的好く反映していることから (Fig. 2)、MS の Th1 病説はいまだ覆されていないと考えられる。

## MS の病因

MS において、最初に中枢神経ミエリン関連蛋白に対する自己免疫応答が生ずる機序については、分子相同説が有力である。たとえば EB ウイルス関連蛋白の一部は、まるでミエリン塩基性蛋白の一部であるかのように T 細胞に認識される

### モノクローナル抗体によるMSの治験

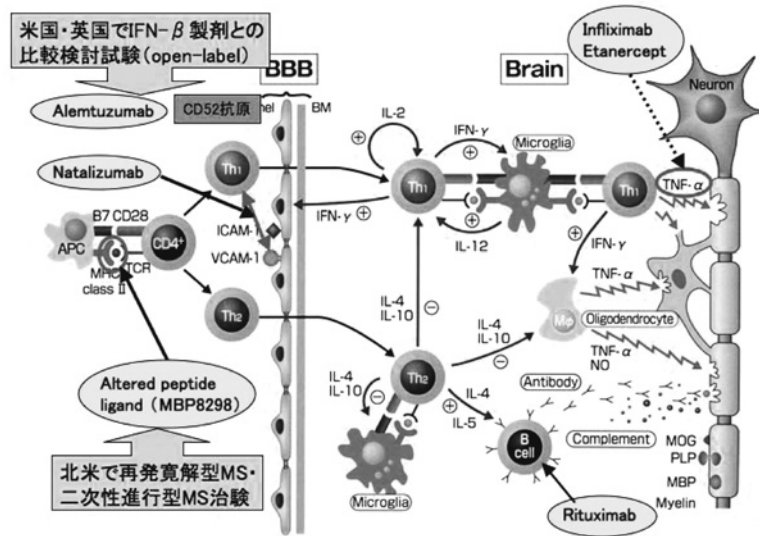


Fig. 1 多発性硬化症の免疫病態とモノクローナル抗体療法

末梢血におけるIL-4陽性ヘルパーT細胞の存在率

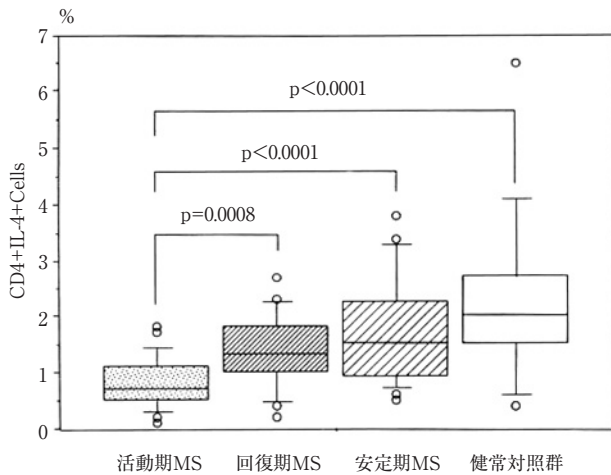


Fig. 2 Th2の存在率は、RRMSの活動性を反映する

危険性があることが証明されている。すなわち、通常のウイルス感染に対しては免疫応答が惹起されるが、反応性を規定するクラスIIの主要組織適合性抗原のうち特定のタイプを備えたヒトにおいて、中枢神経ミエリンを標的と誤って攻撃する結果に陥った状態がMSではないかという仮説である。

ところが、2008年に入り、ふたたび特定ウイルス病因説が再浮上している。さらに、最初のMSの病理像はオリゴデンドロサイトのapoptosisであるという2004年の報告も、ウイルス感染の直接関与が無視できないことを示唆している。MSの免疫異常をきたす最初のステップは、いまだ解明途上であるといわざるをえない。

### MSの治療

#### 1) IFN-β

MSの免疫病態の詳細が明らかにされつつあるにもかかわらず、急性増悪期の治療はいまだに副腎皮質ステロイド薬(ス薬)の大量点滴静注という非特異的免疫抑制/抗炎症療法である。しかも、通常、ス薬を内服しても再発抑制効果はない。このため、MSの自然経過としては、再発をくりかえすたびにしだいに症状の改善が遅くかつ不完全となり、神経障害が増すという転帰をまねがれえなかった (Fig. 3)。さらにMRIの普及により長期の追跡調査が可能となり、頭部では臨床的再発として顕現化しない病巣が10倍近くも出没することが明らかにされた。しかも、このような経過中に、軸索障害を示唆するT<sub>1</sub>低信号病変の増加を示す、あるいはやはり軸索障害に起因すると推定される大脳萎縮が徐々に進行する症例などが少なくないことが判明した。この状況を打破するためにおこなわれた治験で再発予防効果が確認された治療法が、1993年に第一報が出たIFN-β療法である。IFN-βは、プラセボと比較して臨床的再発を30%程度減少させる。さらに、ガドリニウム造影陽性病変に代表されるMRI上の活動性病巣を、3分の1以下に減少させる。IFN-βの治療効果は、主にBBBでの炎症細胞浸潤を抑制し、免疫応答をTh2側へシフトさせることによりもたらされると考えられている。本邦でも、IFN-βの隔日皮下注射製剤が保険適応を受けた2000年末～2001年頃は、患者のみならず臨床家も、その導入には迷いを持ってたと推定される。しかし、上記のような自然経過とMRIの知見が蓄積されるにつれて、確定診断後なるべく早期に再発予防が図られる趨勢にある (Fig. 3)。

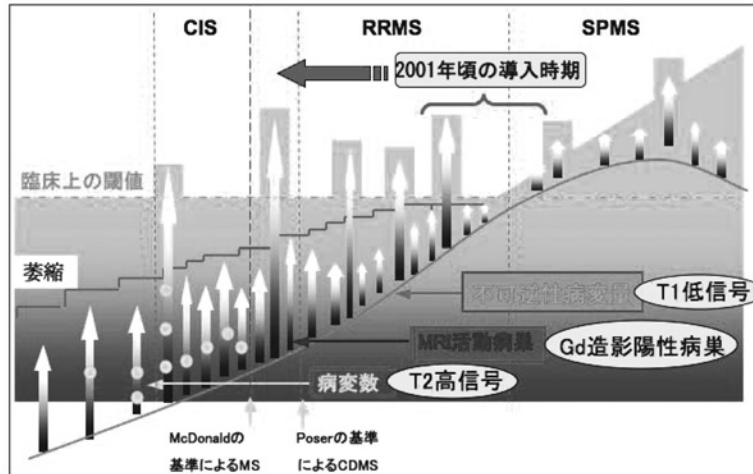


Fig. 3 MS の自然経過・MRI 画像情報と IFN- $\beta$  治療  
 CSS = clinically isolated syndrome  
 RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis  
 SPMS = secondary progressive multiple sclerosis

## 2) モノクローナル抗体

EAE での研究成果を踏まえ、様々な免疫病理学的ステップを標的とした抗体治療が試みられている (Fig. 1)。このうち、中枢神経系内では脱髄の effector として有害な TNF- $\alpha$  の阻害 (Infliximab/Lenercept) は、MS 再発を誘発し中止された。このことは逆に、末梢リンパ組織や流血中では、TNF- $\alpha$  は免疫制御性に作用している事実を明らかにするきっかけを提供したことになる。また、炎症細胞が BBB を越えて CNS 内に侵入する際に使用している VLA-4 は、内皮細胞表面に存在する接着分子である VCAM-1 のリガンドであるが、抗 VLA-4 抗体製剤である Natalizumab は、著明な再発予防効果を示したにもかかわらず致死的な進行性多巣性白質脳症の発生により一時発売が停止されたことは記憶に新しい。その他、抗 CD52 抗体製剤 Alemtuzumab やミエリン塩基性蛋白に対する免疫応答を修飾する MBP8298 は米国において治験が進行中である。

さらに 2008 年、自己抗体の関与する液性免疫異常の重要性が目ざされ、その担い手である B 細胞表面マーカーである CD20 に対する抗体製剤 (Rituximab) の有効性が確認された。

## 3) NMO-IgG および抗アクアポリン 4 抗体

現代の MS 診療では、neuromyelitis optica (NMO) を意識せずに治療することはありえない。NMO の病態に密接に関連した NMO-IgG あるいは抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の意義を明らかにし、抗体陽性の MS 患者をどのように治療すべきかについてのエビデンスを確立することが急務である。

2008 年、乳癌患者に生じた NMO-IgG が、3 椎体以上にわたる長大な病巣を呈する再発性の脊髄炎をひきおこしたとする報告が提出された。本症例は、paraneoplastic syndrome と診断されており、このばあい、NMO-IgG は病変部位を規定する要因として重要な役割を果たした可能性がある。NMO-IgG/

抗 AQP4 抗体の病的意義が確立されていない現状では、NMO と OSMS についての結論を出すことは時期尚早である。

## おわりに

MS の病態がどこまでわかったかという命題に対しては、研究が進むにつれて新たな知見と疑問点が生じているのが現状である。したがって、数十年の歴史を持つ EAE をはじめとする動物モデルをもちいた研究の重要性がますます増している。さらに、MS 患者の 10~15% を占めるとされる一次性進行型 MS の研究と治療は、いまだ手つかずの状態であることを常に念頭においておく必要がある。

## 文 献

- 1) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121—127
- 2) Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al: IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 566—573
- 3) Wekerle H, Hohlfeld R: Molecular mimicry in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2003; 349: 185—186
- 4) Lipton HL, Liang Z, Hertzler S, et al: A specific viral cause of multiple sclerosis: one virus, one disease. *Ann Neurol* 2007; 61: 514—523
- 5) Sotelo J, Martinez-Palomo A, Ordonez G, et al: Varicella-Zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63: 303—311

- 6) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655—661
- 7) Hohlfeld R, Wekerle H: Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nature Clin Prac Neurol* 2005; 1: 34—44
- 8) Kleinschnitz C, Meuth SG, Stüve O, et al: Multiple sclerosis therapy: an update on recently finished trials. *J Neurol* 2007; 254: 1473—1490
- 9) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer T, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112
- 10) Mueller S, Dubal DB, Josephson SA: A case of paraneoplastic myelopathy associated with the neuromyelitis optica antibody. *Nature Clin Prac Neurol* 2008; 4: 284—288

### Abstract

#### Progress in unravelling the etiology of multiple sclerosis?

Makoto Matsui, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Fortunately, progress has been made for patients with this devastating disorder thanks to the induction of novel treatment strategies. In the 1990s, autoimmunity against myelin-related proteins was verified in humans, while the molecular mechanisms of the pathological process resulting in CNS demyelination were also studied in depth using experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). In the present decade, those achievements led to clinical trials of a variety of monoclonal antibody reagents for preventing disease relapse. Although such treatment seems to be ideal, as it targets a specific harmful immune reaction on the basis of findings from EAE studies, it has yet to become a first-line strategy, because of, in part, unexpected serious adverse reactions. As a result, interferon-beta therapy, the efficacy of which was first reported in 1993, has maintained a good position among treatment options for suppressing disease activity. Interferon-beta is considered to exert its anti-inflammatory effect via a Th2 shift in immune responses. In addition to aberrant cellular immunity, recent progress in MS research has shed light on the involvement of disturbances in humoral immunity, including the presence of NMO-IgG and anti-aquaporin-4 antibodies. Thus, it is important to elucidate the pathological significance of those autoantibodies, as well as establish treatment strategies for patients who are positive for them. However, since the above-mentioned treatments have been developed only for patients with relapsing-remitting MS, it is also important to consider the pathogenesis of primary progressive MS, which constitutes 10-15% of the patient population. Neurologists cannot be indifferent to current studies on MS, as even viral etiologies long ago abandoned have been recently revisited. In this field of neurology, every step of progress may readily lead to the establishment of a new treatment options.

(*Clin Neurol*, 48: 849—852, 2008)

**Key words:** multiple sclerosis, MRI, EAE, Th1/Th2 balance, autoantibody

---