

視神経脊髄炎，多発性硬化症，Baló 病における アストロサイト障害の特徴

松下 拓也¹⁾ 眞崎 勝久²⁾ 鈴木 諭³⁾ 松岡 健²⁾³⁾ 米川 智²⁾
呉 暁牧⁴⁾ 田平 武⁵⁾ 岩城 徹³⁾ 吉良 潤一²⁾

(臨床神経 2011;51:898-900)

Key words : アストロサイト傷害, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, Baló病, コネキシン43

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は中枢神経に時間的・空間的に脱髄が散在する慢性炎症性疾患であり，髄鞘蛋白に対する自己免疫反応がその主因と考えられているが詳細な病態はまだ不明である。硬化症という病名が示すように，慢性期には脱髄病巣においてアストロサイトが増殖し (グリオオーシス)，硬結を生じる。急性期病巣では血管周囲性にリンパ球，マクロファージ，形質細胞がみとめられ免疫学的応答を示唆するとともに，反応性アストロサイトがみとめられる。アストロサイトは中枢神経において免疫応答や神経保護作用を調整しており，MS 病態との関連も想定されている。

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) は視神経・脊髄の障害を中心とした，やはり時間的・空間的に多発する中枢神経脱髄性疾患であり，長大な脊髄病巣を特徴とする¹⁾。経過上 MS との異同が問題となるが，アストロサイトの足突起に発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4 ; AQP4) を対応抗原とする自己抗体が特異的に陽性となることから，NMO は MS とはことなる病態を有すると考えられている²⁾³⁾。病理学的には髄鞘蛋白であるミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein ; MOG) やミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein ; MBP) と比較してアストロサイトの特異的蛋白である glial fibrillary acidic protein (GFAP) や AQP4 の発現が低下しており，血管周囲性に免疫グロブリン，補体の沈着がみとめられる⁴⁾。抗 AQP4 抗体の存在と併せ，抗体依存性のアストロサイト傷害が病態の中心と考えられている。

Baló 病は南方アジアに好発するまれな中枢神経脱髄性疾患で，画像，病理上確認される同心円，層状の脱髄病巣を特徴とする。また血管周囲性の炎症性細胞浸潤と肥大化したアス

トロサイトの存在が報告されている⁵⁾。

MS の病理像は多彩で，その特徴から 4 パターンへの分類が提唱されているが，オリゴデンドロサイトのアポトーシスがめだち，補体や免疫グロブリンの沈着をみとめない type III は Baló 病様の同心円状脱髄を呈することがある⁶⁾。また，MRI の普及にともない MS や NMO においても Baló 病様の層状脱髄が存在することが報告されており⁷⁾⁸⁾，これら中枢神経脱髄性疾患に共通した病態の存在を示唆している。

日本人 MS5 例，NMO11 例 (視神経炎をともなわない NMO 関連疾患 1 例をふくむ)，フィリピン人 Baló 病 4 例の剖検標本をもちい，病理学的解析の結果明らかになった各疾患の差異，共通する特徴をとくにアストロサイト傷害を中心に述べる。

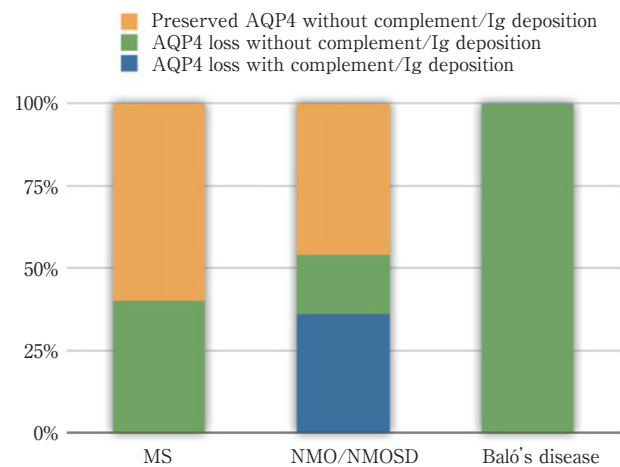


Fig. 1 The relationship between AQP4 expression patterns and immunoglobulin/complement deposition in each disease type. AQP4: aquaporin-4, Ig: immunoglobulin, MS: multiple sclerosis, NMO: neuromyelitis optica, NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorders.

¹⁾九州大学大学院医学研究院寄附講座臨床神経免疫学〔〒812-8582 福岡市東区馬出 3—1—1〕

²⁾同 神経内科学

³⁾同 神経病理学

⁴⁾江西省人民医院神経内科

⁵⁾順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学

(受付日：2011年5月19日)

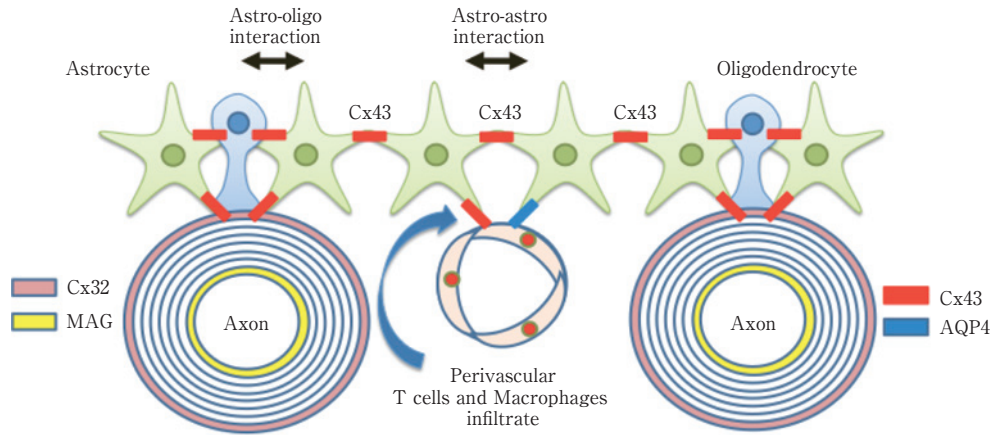


Fig. 2 A schema of demyelination induced by astrocytic damage. AQP4: aquaporin-4, Cx: connexin, MAG: myelin associated glycoprotein.

急性期病巣における AQP4 発現

急性期病巣における AQP4 発現の低下は NMO に特徴的とされ, AQP4 に対する直接的な傷害を反映していると考えられている. しかし MS, Baló 病でも, GFAP の発現は保たれているながら AQP4 の発現が低下している急性期病巣が存在することが確認された. また NMO の急性期病巣のすべてにおいて AQP4 の発現が低下しているわけではなく, AQP4 発現が維持, 亢進した急性期病巣も存在した⁹⁾¹⁰⁾.

血管周囲性の補体, 免疫グロブリンの沈着は NMO に特徴的な所見であったが, 一方で NMO においても補体, 免疫グロブリン沈着がなく, AQP4 の発現が低下した病巣がみとめられた. また中国人 5 例, 日本人 1 例の Baló 病患者の血清中抗 AQP4 抗体は陰性であった.

以上のように AQP4 の発現低下が MS, NMO, Baló 病にみとめられることから, これらの脱髄性疾患の共通した病態として, 補体・免疫グロブリン非依存性の足突起を中心としたアストロサイト傷害が関与していると考えられる (Fig. 1).

アストロサイト傷害と脱髄

アストロサイト傷害と脱髄をつなぐ機序として, 足突起に発現しアストロサイト間やアストロサイト-オリゴデンドロサイト間のギャップ結合を形成する蛋白である connexin に着目し, 病巣での評価をおこなった. Baló 病の病巣では, アストロサイト側の connexin 蛋白である connexin 43 の発現が AQP4 と同様に病巣全体で低下し, オリゴデンドロサイト側の connexin 32 の発現も低下していた. 辺縁部の初期病巣では connexin 32 の発現が維持される一方で AQP4 や connexin 43 の発現は低下しており, 脱髄に先行したアストロサイト障害が確認された. また NMO においては同一症例においても所見に heterogeneity があり, AQP4 や connexin 43

の発現が髄鞘蛋白に先行して低下している病巣と, 逆に髄鞘蛋白の発現低下が先行する急性期病巣がともに確認された.

病巣における perivascular cuffing

アストロサイト関連蛋白の発現低下にともなう所見として, AQP4 発現が低下した急性期病巣においては高い頻度で血管周囲性のリンパ球浸潤, とくに T 細胞の浸潤がみとめられた¹⁰⁾. 抗体非依存性のアストロサイト傷害の原因として T 細胞が主要な役割を果たしている可能性がある.

まとめ

抗体に依存しないアストロサイト傷害は MS, NMO, Baló 病に共通した所見であり, Baló 病においては髄鞘蛋白の低下に先行したアストロサイト傷害が確認された. アストロサイトとオリゴデンドロサイトの間でギャップ結合を形成する connexin 43 の発現も低下しており, アストロサイト傷害と脱髄を結ぶ機序に同蛋白が関与している可能性がある (Fig. 2). NMO におけるアストロサイト傷害の原因としては抗 AQP4 抗体を介した補体介在性の傷害が想定されているが, 中枢神経脱髄性疾患に共通する抗体非依存性のアストロサイト傷害については T 細胞性免疫の関与が考えられ, 治療ターゲットとしてより広い射程を有する可能性がある.

文献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 2) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 3) 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.
- 4) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:1194-1205.
 - 5) Yao DL, Webster HD, Hudson LD, et al. Concentric sclerosis (Baló): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients. *Ann Neurol* 1994;35:18-30.
 - 6) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
 - 7) Graber JJ, Kister I, Geyer H, et al. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. *Arch Neurol* 2009;66:274-275.
 - 8) Kishimoto R, Yabe I, Niino M, et al. Baló's concentric sclerosis like lesion in the brainstem of a multiple sclerosis patient. *J Neurol* 2008;255:760-761.
 - 9) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120: 651-660.
 - 10) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, et al. Reappraisal of Aquaporin-4 Astrocytopathy in Asian Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients. *Brain Pathol* 2011; DOI:10.1111/j.1750-3639.2011.00475.x.

Abstract

Astrocytopathy in neuromyelitis optica, multiple sclerosis and Baló's disease

Takuya Matsushita¹⁾, Katsuhisa Masaki²⁾, Satoru Suzuki³⁾,
Takeshi Matsuoka²⁾³⁾, Tomomi Yonekawa²⁾, Xiao-Mu Wu⁴⁾,
Takeshi Tabira⁵⁾, Toru Iwaki³⁾ and Jun-ichi Kira²⁾

¹⁾Department of Neurommunology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

³⁾Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁴⁾Department of Neurology, Jiangxi Provincial People's Hospital

⁵⁾Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) while neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the CNS that selectively affects the optic nerves and spinal cord. An antibody for aquaporin-4 (AQP4), which is a water channel located in astrocyte foot process, is specifically positive for NMO and antibody and complement dependent astrocytic damage is thought to be a main cause of NMO. Baló's disease is characterized by alternating rings of demyelination and preserved myelin. We pathologically compared the astrocytic changes among autopsied cases with these CNS demyelinating diseases. NMO, MS and Baló's disease shared with reduced AQP4 immunoreactivity independent of antibodies and complements. The pathological finding was accompanied with a reduced immunoreactivity of connexin 43 and perivascular lymphocytic cuffing predominantly composed by T cells. The loss of astrocytic proteins such as AQP4 and connexin 43 preceded the loss of myelin proteins in some lesions. These features suggest astrocyte damages resulting in the loss of connexin 43 cause demyelination through the impairment of interaction between astrocytes and oligodendrocytes and the pathomechanism involves a T cell reaction.

(*Clin Neurol* 2011;51:898-900)

Key words: astrocytopathy, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, Baló's disease, connexin 43