

<教育講演 (2)-1>

MS の病態理解に必要な免疫学

松井 真¹⁾

要旨：多発性硬化症は、中枢神経組織に慢性の炎症性脱髄病変をきたす疾患であるが、発症にいたる過程は3段階に分けられる。第一段階は、MS初期の標的抗原と考えられる中枢神経ミエリンの構成成分に対して、自己免疫応答が成立する過程である。第二段階は中枢神経組織への侵入である。活性化T細胞は容易に血液脳関門を越えることができ、中枢神経内に入った後にミクログリアなどから感染因子と類似部分のあるミエリン抗原の提示を受ける。その結果、第三段階として、炎症惹起性サイトカインの放出、末梢血から中枢神経組織へのマクロファージ動員を経て、最終的に脱髄がおきる。本稿では各ステップに関与する重要な免疫学的因子を概説する。
(臨床神経 2013;53:898-901)

Key words：多発性硬化症，分子相同性，血液脳関門，ヘルパーT細胞，マクロファージ

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、自己免疫機序によりひき起こされる中枢神経組織の慢性炎症性脱髄疾患であるが、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) の研究から、分子レベルでの病態機序の解明が進んだ。MSの免疫病態は、3つの段階に分けると治療手段の開発と関連して理解しやすい (Fig. 1)。

第一段階

第一段階は、ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein; MBP) を初めとする中枢神経ミエリン構成蛋白に対して、自己免疫応答が成立する過程である。これは中枢神経組織の外側、さらには血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) よりも外に存在する末梢リンパ組織でおこり、EBウイルスなどの感染因子とMBPなどとの分子相同性が重要な鍵を握っている¹⁾。

MSにおける自己免疫応答の主役はCD4抗原を表面に備えたヘルパーT細胞 (Th) であるが、Thが機能を発揮するには、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞 (antigen-presenting cell; APC) から、修飾処理を受けたペプチド抗原の提示を受けて刺激されなければならない。Thは、APCの表面に存在するクラスII分子のいわば手のひらの上に載せられた抗原分子が、自身のT細胞受容体構造に適合していれば活性化し、かつその周囲の状況 (サイトカイン環境など) に応じて様々なエフェクターT細胞に分化する (Fig. 2)。刺激および分化誘導を受ける際、T細胞は厳密な鍵と鍵穴の関係で抗原を提示されるのではなく、幾つかのア

ミノ酸残基のポジションと正や負の荷電状態が、あるパターンに合致していれば標的抗原として認識することが知られている。このように、ある意味でファジーな免疫応答の仕組みは、感染防御のために確立された免疫反応が、分子相同性を介して自己抗原に対する免疫応答に変貌しえる素地となっている。なお、Thが活性化するためには、APCから適切な抗原提示を受けると同時に、Th側に存在する補助刺激分子CD28に対するリガンド (B7.1やB7.2) を介して補助刺激シグナルが入ることが不可欠である。

第一段階を標的としたMSの治療法としては、MBPのペプチドと類似してはいるが実際にはことなる構造のアミノ酸を配列した製剤を注射して、MBP反応性のT細胞の機能を麻痺させるか、修飾して無害にしようとする治験がおこなわれている。実際の作用機序はことなるが、現在欧米でMS再発予防にもちいられているglatiramer acetateも、当初はこのようなコンセプトで開発された薬剤である。

第二段階

末梢リンパ節や脾臓などで抗原提示を受けたT細胞は活性化し、末梢血中を循環する。

第二段階はBBBの通過である。活性化T細胞は比較的容易にBBBを越えることができる。中枢神経組織内に入った後に、APCとして機能するミクログリアから抗原提示を受けるが、元来定められた標的抗原を提示されないかぎり、組織内を移動した後にふたたび中枢神経の外へ出ていってしまう。たとえば、マウスの中枢神経には存在しないニワトリの卵白アルブミンに反応するT細胞を実験的に作製し、刺激を受け活性化している状態でそれをマウスに移入した場合、T細胞はいったん脳内に入るがそのまま素通りしてしまう²⁾。

¹⁾ 金沢医科大学神経内科学 [〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1]

(受付日：2013年5月30日)

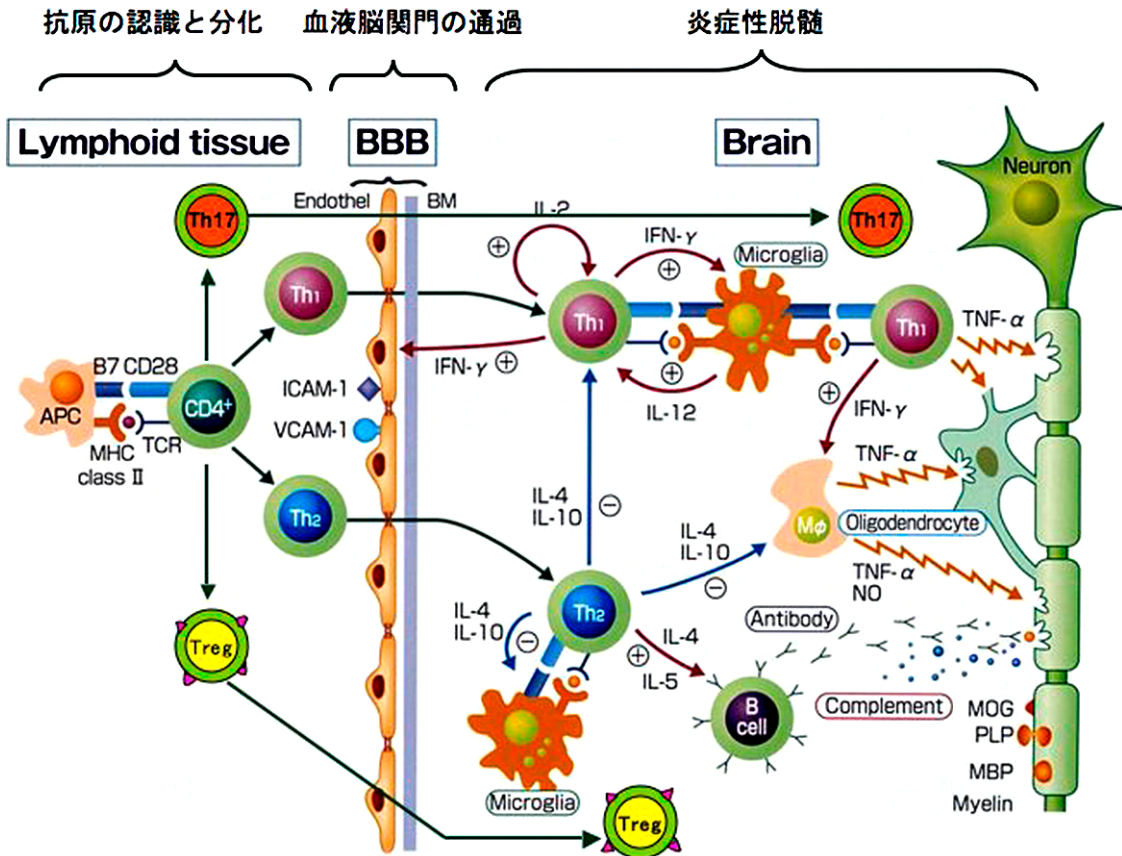


Fig. 1 多発性硬化症の免疫病態.
神経進歩 50: 571-581, 2006 より改変

このように、中枢神経組織は、ある割合で末梢血中に存在する活性化 T 細胞が内部をパトロールすることで、感染因子や腫瘍細胞などの存在について常時監視を受けている状態にある。

BBB の通過には接着分子の関与が不可欠である。一般的に、リンパ球をふくむ白血球は、血液の速い流れに乗っている時には、容易に血管の外へ出ることはできない。T 細胞を例にとれば、その表面に発現した L-セレクトリンが関与する血管内皮への capture から始まり、次いで内皮表面上を転がる rolling が起こる。さらに内皮表面に存在するケモカインと T 細胞上のケモカイン受容体の結合により、T 細胞側の接着分子リガンドが活性化され、内皮の接着分子と結合して停止する³⁾。T 細胞が BBB を通過する際に利用する接着分子リガンドとしては、 α L β 2 インテグリンである leukocyte function-associated molecule-1 (LFA-1) と very late antigen (VLA)-4 (α 4 β 1 インテグリン) が重要である。前者は BBB を構成する内皮上の intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 と、後者は vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 と結合して、細胞体を強固に内皮細胞上に接着させる。その後、T 細胞は内皮細胞間あるいは内皮細胞体内を通り抜け、さらに基底膜や星状膠細胞の足状突起により裏打ちされた BBB を

通過して、中枢神経組織内に入り込む⁴⁾。

第二段階に介入することを目的とした MS の治療手段としては、EAE において組織炎症に関与する T 細胞が多く発現している α 4 β 1 インテグリンを標的とした、ヒト VLA-4 (CD49d 分子) に対するモノクローナル抗体製剤 (natalizumab) が挙げられる。これは、炎症惹起性 T 細胞が中枢神経組織へ侵入することを阻止することを目指した治療法である。一方、T 細胞がリンパ節の髄洞から輸出リンパ管を経て流血中に出現するには、その表面に発現したスフィンゴシン 1-リン酸受容体が重要な役割を果たすが、この受容体を機能的に抑制する fingolimod は流血中のセントラルメモリー T 細胞を著明に減少させ、間接的な中枢神経侵入阻止効果をもたらす。両者とも十分な MS 再発予防効果を示すが、T 細胞による定常的な脳内パトロールに影響を与える可能性のある治療法であることに留意する必要がある⁵⁾。

第三段階

第三段階は中枢神経内での免疫応答および炎症反応である (Fig. 1)。中枢神経組織内に侵入した自己反応性 Th は、APC であるミクログリアからミエリンを構成する成分の一部を提

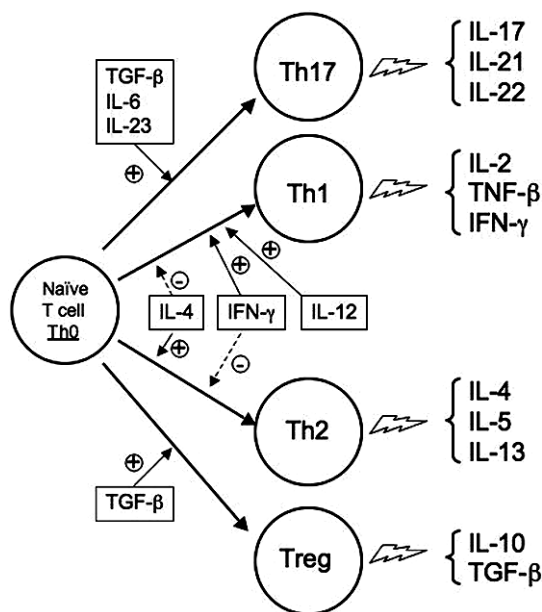


Fig. 2 ヘルパー T 細胞の分化と機能.

文献 6) 7) などによる.

実線 (+ 記号) は促進的に作用することを, 点線 (- 記号) は抑制的に作用することを示す. 右端のリストは主として産生されるサイトカインを列挙した.

示されると再度の活性化が起こり, interferon (IFN)- γ や tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症惹起性サイトカインを放出する. これらのサイトカインは, ミクログリアのクラス II 抗原発現を促進して抗原提示能を増強させ, またミクログリアが産生する IL-12 により Th1 への誘導が促進される. さらに, 内皮細胞は活性化して接着分子の発現を増す. その結果, 自己免疫応答のさらなる拡大と, 末梢血から中枢神経内へのマクロファージの動員を招くことになる.

この一連の過程を促進するいわば悪玉として, IFN- γ を産生する Th1 細胞や IL-17 を産生する Th17 細胞が知られ, MS 病態抑制的に働く善玉として, 炎症抑制性サイトカインである IL-4 や IL-13 を産生する Th2 や, transforming growth factor (TGF)- β を産生する Th3, IL-10 産生性 Th1, さらに CD25 抗原を細胞表面に多く発現する制御性 T 細胞 (Treg) などが挙げられる (Fig. 2)^{6) 7)}. これらはいずれも, CD4 陽性のヘルパー T 細胞系列に属する免疫担当細胞である. MS の再発予防手段として全世界で使用されている IFN- β は, 免疫応答を Th2 側に偏倚させ, Treg を増加させることが知られている. 一方, CD8 細胞は MS の脱髄斑において, 血管周囲に多く浸潤している. CD8 陽性 T 細胞は細胞傷害性 T 細胞として脱髄のみならず軸索変性にも関与していると推定されているものの, 免疫反応を抑制する機能も有していることから, 実際に MS の病態形成にどのような役割を果たしてい

るか, いまだ未解明の点が多い⁸⁾.

最終的に脱髄にいたる過程は, Th1 およびマクロファージから放出される TNF- α や一酸化窒素 (nitric oxide; NO) がミエリンや乏突起膠細胞を傷害する機序と, IgG を主体とする自己抗体がミエリンに結合し, その抗体の Fc レセプターに補体が結合することで補体カスケードが活性化し, マクロファージの貪食を受ける機序などが想定されている⁹⁾. 自己抗体産生には B 細胞の関与が不可欠であるが, 中枢神経内の B 細胞活性化により出現する髄液の oligoclonal IgG バンドが特定の中枢神経組織の抗原を標的にしているという証拠は現在まで得られていない.

ところで, いったんミエリンが破壊されると, 当初の標的抗原以外の構成成分が曝露されて, 新たに標的となる抗原が増え, しだいに自己免疫応答の範囲が拡大する. この現象を epitope spreading と呼ぶ. したがって, MS の病初期に治療介入した方が効率よく疾患活動性を抑制できる. また, 年余を経た後には, 明らかな再発なしに神経障害度が増悪する二次性進行型 MS に移行する患者が存在する. このような段階では, 単球や樹状細胞などが中心的役割を担う自然免疫 (innate immunity) が中枢神経組織での炎症持続に関与している可能性が指摘されている¹⁰⁾.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Wuchepfennig KW. Structural basis of molecular mimicry. J Autoimmun 2001;16:293-302.
- 2) Wekerle H, Linington C, Lassmann H, et al. Cellular immune reactivity within the CNS. Trend Neurosci 1986;9:271-277.
- 3) Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 2007;7:678-689.
- 4) Engelhardt B. Immune cell entry into the central nervous system: involvement of adhesion molecules and chemokines. J Neurol Sci 2008;274:23-26.
- 5) Becher B. Central nervous system immune surveillance. On natalizumab, dendritic cells, and dangerous immune privilege. Arch Neurol 2009;65:1566-1567.
- 6) Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2008;7:384-398.
- 7) Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. Int Immunol 2009;21:489-498.
- 8) Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8+ T cells in multiple sclerosis. Ann Neurol 2009;66:132-141.
- 9) Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. Neurology 2007;68(suppl.3):S13-S21.
- 10) Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? Ann Neurol 2009;65:239-248.

Abstract**Immunology for Understanding the Pathogenesis of Multiple Sclerosis**Makoto Matsui, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and the pathogenesis leading to demyelination includes 3 major processes. The first step is establishment of autoimmunity to CNS myelin components, with molecular mimicry between a portion of the infectious agents and that of myelin, which is an important feature. The second step is entry of immune cells into the CNS via the blood-brain barrier (BBB). Activated T cells can easily cross the BBB using surface LFA-1 and VLA-4 as ligands to ICAM-1 and VCAM-1, respectively, which are expressed on endothelial cells in the CNS. As the third step, immune reactions occur within the CNS when activated T cells encounter specific antigens presented by microglia. Of the helper T cells re-stimulated by autoantigens, Th1 cells producing interferon- γ and Th17 cells secreting interleukin-17 play major roles in propagating inflammation, while Th2 cells producing IL-4, and regulatory T cells secreting IL-10 and TGF- β suppress pathological processes. Final demyelination is rendered either by macrophages recruited from the bloodstream across the BBB, or by TNF- α and nitric oxide, which are secreted by Th1 cells and macrophages, and toxic to CNS myelin.

(Clin Neurol 2013;53:898–901)

Key words: multiple sclerosis, molecular mimicry, blood-brain barrier, helper T cell, macrophage
