

-千里ライフサイエンス新適塾-  
「難病への挑戦」第37回会合

「視神経脊髄炎：疾患概念の変遷と  
自己免疫性アストロサイトパチーの病態」

講師 藤原 一男 (ふじはら かずお)  
福島県立医科大学医学部 多発性硬化症治療学講座 教授  
一般財団法人 脳神経疾患研究所  
多発性硬化症・視神経脊髄炎センター センター長

日時 2019年2月22日(金) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル  
講演会 6階 千里ルームA (18:00~19:00)  
懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: [dsp-2019@senri-life.or.jp](mailto:dsp-2019@senri-life.or.jp) Tel:06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

## 【要 旨】

### 視神経脊髄炎：疾患概念の変遷と自己免疫性アストロサイトパチーの病態 藤原 一男

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)は、当初は視神経炎と脊髄炎がほぼ同時に起こることから注目された中枢神経の炎症性疾患である。中枢神経の炎症性脱髄疾患の代表である多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)でも視神経炎と脊髄炎は頻度が高いので、以前には NMO は視神経脊髄型 MS と呼ばれたこともあった。しかし 2004 年に NMO に特異な自己抗体 NMO-IgG の存在が報告され、その標的抗原が中枢神経、特にアストロサイトの endfeet に密に発現する水チャネルである aquaporin 4(AQP4)である(すなわち NMO-IgG=AQP4-IgG)ことがわかってから、NMO の臨床と病態の解明は大きく進展し、MS とは異なる疾患であることが明らかになった。

臨床的には、NMO の視神経炎は重症で失明することも稀ではなく、視交叉病変により両眼同時に視覚障害が起こることもある、また脊髄炎は多くは 3 椎体以上におよび脊髄の中央部に分布する(一方、MS の視神経炎は通常一側性でより軽症で、脊髄炎は短く白質に分布する)。さらに AQP4-IgG 陽性例では、延髄の最後野の病変による難治性吃逆や嘔吐を生ずるなど脳症候群も起こることがわかった。これにより疾患全体を表す言葉として NMO Spectrum Disorders (NMOSD)が提唱された。

末梢血中の AQP4-IgG(主に IgG1)は、IL-6 により制御される plasmablast により産生され、透過性が亢進した血液脳関門を通過し、補体を活性化して AQP4 を発現するアストロサイトを破壊する。すなわちこのタイプの NMOSD は自己免疫性アストロサイトパチーであり、これまで NMOSD は脱髄性疾患に分類されてきたが今その再考を迫られている。この補体依存性細胞傷害以外にも、リンパ球、顆粒球、サイトカインなども病変形成に関与している。最近、IL-6 受容体、補体 C5、CD19 のモノクローナル抗体の NMOSD に対する国際治験(プラセボ対照二重盲検試験)が行われ、いずれも有効との結果がでている。

一方、NMOSD の症例の中には以前から AQP4-IgG 陰性例があることが知られていた。最近、その一部及び他の臨床型(小児の ADEM や特異な大脳皮質脳炎など)を呈する症例にミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)に対する自己抗体が陽性であることがわかった。この MOG-IgG は MOG のコンフォメーションを認識し、細胞に MOG を発現させたアッセイ系で検出される。MOG-IgG 陽性疾患は臨床型に関わらず炎症性脱髄疾患であることが示されており、今後 NMOSD の概念をさらに見直す必要があるかもしれない。また AQP4-IgG 陽性 NMOSD と MOG-IgG 陽性疾患では MS のいくつかの疾患修飾薬が無効であるが、中枢神経内で Th17 関連サイトカインなどの発現が亢進しており、MS とは大きく異なる免疫病態であることがわかっている。

本講演では、NMOSD の疾患概念の歴史を振り返り、AQP4-IgG に関連した自己免疫性アストロサイトパチーの分子病態を解説し、さらに最近わかってきたMOG-IgG 陽性疾患の最新情報を提示したい。

### 【講師略歴】

1984年 九州大学医学部医学科卒業  
1991年 ロズウェルパーク癌研究所神経内科、  
ニューヨーク州立大学バッファロー校神経内科Fellow  
2007年 東北大学教授(多発性硬化症治療学寄附講座)  
2015年 福島県立医科大学教授(多発性硬化症治療学講座)、  
一般財団法人脳神経疾患研究所  
多発性硬化症・視神経脊髄炎センター長  
現在に至る

#### 加入学会

日本神経治療学会(理事、国際化・創薬委員会委員長)、日本神経免疫学会(理事、第30回学術集会会長[2018年9月])、日本神経学会(代議員)、PACTRIMS (Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) [President (November 2018~)], European Charcot Foundation (Board Member) (2013~)、Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) [Executive Committee Member of International Medical and Scientific Board] (2013~)等

#### 他の役職

International Panel on Diagnosis of MS (McDonald Criteria) [Member、2009~2010, 2016~2017]、  
International Panel for NMO Diagnosis [Member、2009~2015]、  
多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン委員、  
Multiple Sclerosis Clinical Guideline of Malaysia [External Reviewer]、  
Frontiers in Neurology (section Multiple Sclerosis and Neuroimmunology)[Associate Editor, 2017~]、  
Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation (American Academy of Neurology) [Editorial Board Member, 2018~)

## 【主要論文】

1. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364:2106-2112, 2004.
2. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*, 130:1224-1234, 2007.
3. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain*, 130:1235-1243, 2007.
4. Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, Adzemovic M, Bauer J, Berger T, Fujihara K, Itoyama Y, Lassmann H. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol*, 66:630-643, 2009.
5. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far severer than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 75:208-216, 2010.
6. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto, Waters PJ, PhD4; Jorge FMdH, Takahashi T, Nakashima I, Apostolos-Pereira SL, Talim N, Simm RF, Lino AMM, Misu T, Leite MI, MD, Aoki M, Fujihara K. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, 82:474-481, 2014.
7. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Kuroda H, Tanaka S, Nomura K, Hashimoto Y, Callegaro D, Steinman L, Fujihara K, Aoki M. CSF cytokine profile in MOG-IgG+ neurological disease is similar to AQP4-IgG+ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 89:927-936, 2018.

☆ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。