

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19472

研究課題名(和文) 抗MOG抗体陽性の視神経脊髄炎における神経免疫解析と病原性の検討

研究課題名(英文) The physiopathology and clinical significance of anti-MOG positive NMOSD

研究代表者

サトウ ダグラス・カズトシ (SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：80749284

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)は、視神経炎と脊髄炎を特徴とする中枢神経炎症性疾患である。このうち、アкваポリン4(AQP4)に対する自己抗体(抗AQP4抗体)が疾患特異的に陽性となるが、類似の症状を呈するにもかかわらず、同抗体は陰性である。われわれは以前、抗AQP4抗体陰性NMOSDで、ミエリンに対する自己抗体(抗MOG抗体)が陽性となることを報告している(Sato, Neurology 2014)。さらに、抗MOG抗体陽性例が、代表的な中枢神経系脱髄疾患である多発性硬化症や、抗AQP4抗体陽性NMOSDとは異なることを報告している(Kaneko, JNNP 2016)。

研究成果の概要(英文)：Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is characterised by optic neuritis and myelitis. Most of patients are positive for aquaporin-4 antibodies, but in a proportion of patients, there are seronegative patients with similar characteristics. We reported that some seronegative patients for aquaporin-4 antibodies are positive for anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) antibodies. Further, anti-MOG positive cases are a group that differs from multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody positive NMOSD.

研究分野：神経内科

キーワード：antibody MOG demyelination neuromyelitis optica

1. 研究開始当初の背景

視神経脊髄炎の疾患概念

視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica; NMO)は重度の視神経炎と3椎体以上におよぶ脊髄炎を特徴とする炎症性中枢神経疾患であり、視神経脊髄炎関連疾患(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders; NMOSD)はその一部にNMOの特徴をもつ疾患概念である。NMOは従来、多発性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)の一病型と考えられてきた経緯があり、かつては視神経脊髄型MSと呼称され、診断や治療に混乱を来してきた。しかし、2004年、NMO患者のみの血清で陽性となる自己抗体が発見され、その標的分子は中枢神経内でアストロサイト足突起に高密度に発現する水チャンネル、アクアポリン4(aquaporin-4; AQP4)であることが報告され、NMOがMSと異なる疾患であると証明された。また、我々は生検や剖検症例での神経病理学的検討(Sato et al. Mult Scler 2014; Misu et al. Brain 2007)により、NMOでは抗AQP4抗体により、補体介在性にアストロサイトが障害されることが示した。さらに最近の実験的研究では、髄液抗AQP4抗体価が急性期に有意に上昇し、髄液細胞数、髄液炎症サイトカイン濃度(interleukin 1、interleukin-6など)、髄液GFAP濃度と相関することを示した(Sato et al. Ann Neurol 2014)。

NMOSD診断基準を満たさない抗AQP4抗体陽性例の存在

Wingerchuk 2007のNMOSD診断基準には、(1)NMO、(2)单相又は再発性の脊髄炎、(3)両側又は再発性視神経炎が含まれているが、これらの基準を満たさない症例では、抗AQP4抗体の陽性頻度は不明であった。そこで、炎症性中枢神経系患者の298例を対象として、ヒトAQP4-M23アイソフォームを膜上に発現させたHEK293細胞を用いて間接免疫蛍光法(CBA法)で抗AQP4抗体の測定を行った患者血清で染色される細胞。その結果、抗AQP4抗体陽性と判明した72例中、約8割はNMOSDと診断された症例だった一方、2割程度(13例)はNMOSD診断基準を満たさなかった。そのNMOSD診断基準を満たさなかった症例群の臨床的特徴を分析した結果、重度な片側性視神経炎やNMOに特徴的な脳病変のみ(例:延髄背側最後野周辺や視床下部病変)を呈する症例などが含まれており、この疾患群でも、NMOSDと共通点があることを明らかにした(Sato et al. Neurology, 2013)。

2. 研究の目的

視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica; NMO)は重度の視神経炎と3椎体以上におよぶ脊髄炎を特徴とする炎症性中枢神経疾患であり、血清で抗アクアポリン4抗体が約6割の症例で陽性である。しかし臨床症状からNMOと診断されるにもかかわらず、抗AQP4抗体が陰性の症例も存在し、我々は最近その一部で抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)抗体陽性となる症例を検出特異度の高い細胞アッセイ法を用いて報告した(Sato, Neurology 2014)。抗MOG抗体の病態は明らかではないため、抗MOG抗体陽性例の免疫学や神経病理学的解析、再発例の特徴と有効な予防治療を確立し、抗AQP4抗体陽性例と比較することが研究目的である。

3. 研究の方法

本研究では抗MOG抗体陽性であるNMOの免疫病態を解明し、また抗MOG抗体の抗体価の変化と臨床経過や治療反応性を解析し、再発する抗MOG抗体陽性例の特徴と有効な予防治療を明らかにする。このため、(1)抗MOG抗体陽性例と抗AQP4抗体陽性例の急性期(治療前)髄液の免疫学的解析、抗MOG抗体の抗体サブクラスの検討、(2)抗MOG抗体陽性の縦断測定で、再発する抗MOG抗体陽性例の特徴と有効な予防治療の解析、(3)フローサイトメトリー法(FACS)を用いた抗MOG抗体測定法の開発と点突然変異があるヒトや動物MOG蛋白抗原の検討、抗MOG抗体陽性例あるいは動物モデルの神経病理学的な所見の解析を2年間研究を進める。それらの検討を通して、抗MOG抗体陽性の病原性を検討し、有効な治療法を確立する。

4. 研究成果

私たちは今まで、抗MOG抗体が、抗AQP4抗体陰性のNMOSDで陽性になること、それのみならず特異性再発性視神経炎や小児の急性散在性脊髄炎でも陽性になること、抗MOG抗体陽性NMOSDと抗AQP4抗体陽性NMOSDでは重症度や性差、病変部位、治療反応性が異なることを報告している(Sato DK, Neurology 2014)。また、最近私たちは、抗MOG抗体陽性例の急性期の髄液を7カ国から集め、抗AQP4抗体陽性例(n=59)、多発性硬化症(n=40)の急性期の髄液と非炎症性中枢神経疾患(n=16)を対照として、アストロサイト障害のマーカーであるGlial Fibrillary Acidic Protein(GFAP)とミエリンの障害マーカーであるMyelin Basic Protein(MBP)の測定を行い、臨床情報・髄液一般所見も含め解析を行った。その結果、抗MOG抗体と抗AQP4抗体の両者が陽性の症例はなく、MSや非炎症性疾患では、いずれも抗体陰性であった。GFAPに関しては、抗AQP4抗体陽性例で著明な上昇

を認めたが、抗 MOG 抗体陽性例(NMO の臨床型のものを含む)、MS や非炎症性疾患では、ほとんど上昇はみられなかった。その一方、MBP に関しては、抗 MOG 抗体陽性例および抗 AQP4 抗体陽性例で有意差なく上昇していた。また、MS でも MBP の上昇は見られたが、抗 MOG 抗体陽性例および抗 AQP4 抗体陽性例では、MS と比較し有意な MBP の上昇が見られた。さらに、急性期(発症から 30 日以内)・治療前の髄液では、抗 AQP4 抗体の抗体価と GFAP 値に正の相関を認めた。一方、抗 MOG 抗体陽性例では、抗 MOG 抗体の抗体価と、MBP や他のパラメーターに有意な相関を認めなかった。臨床情報については、抗 MOG 抗体陽性例は抗 AQP4 抗体陽性例と比較して、年齢が若い・男性例が多い・視神経炎が多いという特徴があった。また、MS と比較しても、発症年齢が若く、男性例が多かった。一般髄液所見については、抗 MOG 抗体陽性例では抗 AQP4 抗体陽性例や MS と比較し有意な細胞数の上昇を認めたが、蛋白は抗 MOG 抗体陽性例と抗 AQP4 抗体陽性例で同程度に上昇し、これらは多発性硬化症と比して有意な上昇であった。オリゴクローナルバンド陽性率は、多発性硬化症のみで高率であった。以上より、抗 MOG 抗体陽性例は、アストロサイト障害を伴わず、脱髄が主体の病態であるが、多発性硬化症とも異なる病態であることが示唆され、本結果について、JNNP へ報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Kaneko K, Nishiyama S, Watanabe M, Tanji H, Kobayashi M, Misu T, Aoki M, Fujihara K. Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 [Epub 17-Feb-2017] doi: jnnp-2016-315094 - , 2017. 査読有
2. Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2017;4:e322 査読有
3. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, Nishiyama S, Kurosawa K, Misu T, Nakazawa T, Aoki M, Fujihara K. Lesion length of optic neuritis impacts visual

prognosis in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2016;299:152 - 157. 査読有

4. Azumagawa K, Nomura S, Shigeri Y, Jones LS, Sato DK, Nakashima I, Kashiwagi M, Tanabe T, Shimakawa S, Nakajima H, Tamai H. Post-vaccination MDEM associated with MOG antibody in a subclinical Chlamydia infected boy. *Brain Dev.* 2016 Feb 24. pii: S0387-7604(16)00030-9. doi: 10.1016/j.braindev.2016.02.004. 査読有

5. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, Hyun JW, Oliveira LM, Reindl M, Seifert-Held T, Sepulveda M, Siritho S, Waters PJ, Kurosawa K, Akaishi T, Kuroda H, Misu T, Prayoonwiwat N, Berger T, Saiz A, Kim HJ, Nomura K, Callegaro D, Fujihara K, Aoki M. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Jan 22. pii: jnnp-2015-312676. doi: 10.1136/jnnp-2015-312676. 査読有

6. 25. Passos GR, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm* 2016;2016:5314541. doi: 10.1155/2016/5314541. Epub 2016 Jan 28 査読有

[学会発表](計 6 件)

1. SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI, Zago Melo, P., Oliveira, L. M., JORGE, FREDERICO M. DE HAIDAR, SIMM, RENATA FARIA, Linhares, G, APOSTOLOS-PEREIRA, SAMIRA LUISA, FUJIHARA, K., CALLEGARO, D. Age and gender effects on neuromyelitis optics spectrum disorder phenotypes In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2015, Barcelona, Spain. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. v.23. p.Suppl 76 - 653
2. Di Pauli, F, Hoftberger, R, Reindl, M, Schanda, K, Beer, R, SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI, FUJIHARA, K., Lassmann, H, Schmutzhard, E, Berger, T. Antibodies to MOG and AQP4 in a patient with fulminant demyelinating encephalomyelitis, clinical course and neuropathological examination: a case report In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2015,

Barcelona, Spain. Multiple Sclerosis Journal, 2015. v.23. p.Suppl 76-653 -

3. KANEKO, K., SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI, NAKASHIMA, I., NISHIYAMA, S., TANAKA, S., MARIGNIER, R., HYUN, J.-W., KIM, H. J., Oliveira, L. M., CALLEGARO, DAGOBERTO, Reindl, M, Berger, T, Seifert-Held, T, SAIZ, A., Sepulveda, M, Siritho, S, Prayoonwivat, N, WATERS, P. J., KUROSAWA, KAZUHIRO, AKAISHI, T., KURODA, HIROSHI, MISU, TATSURO, NOMURA, K., FUJIHARA, K., AOKI, MASASHI. Astrocyte and myelin injury in neuroinflammatory disorders with myelin oligodendrocyte glycoprotein or aquaporin-4 antibody positive cerebrospinal fluid In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2015, Barcelona, Spain. Multiple Sclerosis Journal, 2015. v.23. p.Suppl 76-653 -

4. TAKAI, YOSHIKI, MISU, TATSURO, Abe, Y, Kurosawa, K., TAKAHASHI, TOSHIYUKI, KURODA, HIROSHI, NAKASHIMA, ICHIRO, NISHIYAMA, SHUHEI, SATO, D.K., Yasui, M, FUJIHARA, KAZUO, AOKI, MASASHI. Astrocyte injury and secondary demyelination induced by intracerebral injection of AQP4-IgG and complement in mouse brain In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2015, Barcelona, Spain. Multiple Sclerosis Journal, 2015. v.23. p.Suppl 76 - 653

5. SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI, KANEKO, KIMIHIKO, NAKASHIMA, ICHIRO, TANAKA, S., FUKUYO, N., Oliveira, L. M., PANDIT, L., Siritho, S, WATERS, P. J., TAKAHASHI, TOSHIYUKI, KURODA, HIROSHI, NISHIYAMA, SHUHEI, AKAISHI, T., Kurosawa, K., MISU, TATSURO, Prayoonwivat, N, NOMURA, K., CALLEGARO, DAGOBERTO, FUJIHARA, KAZUO, AOKI, MASASHI. Clinical phenotypes of paediatric and adult patients with anti-MOG antibodies In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2015, Barcelona, Spain. Multiple Sclerosis Journal, 2015. v.23. p.Suppl 76 - 653

6. Paula Salles, LMO, SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI, APOSTOLOS-PEREIRA, SAMIRA LUISA, SIMM, RENATA FARIA, JORGE, FREDERICO M. DE HAIDAR, FUJIHARA, K., CALLEGARO, DAGOBERTO. Clinically suspected neuromyelitis optica associated to anti-MOG antibodies In: ECTRIMS - European Committee for the Treatment and

Research in Multiple Sclerosis, 2015, Barcelona, Spain. Multiple Sclerosis Journal, 2015. v.23. p.Suppl 76 - 653

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
サトウ ダグラス・カズトシ
(SATO, DOUGLAS KAZUTOSHI)
東北大学医学研究科大学院非常勤講師
研究者番号：80749284

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()