

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07453

研究課題名(和文) MOG抗体関連疾患の臨床表現型と重症化に関する分子免疫病理学的解析

研究課題名(英文) Molecular immunopathological analysis of clinical phenotype and severity of MOG antibody-associated diseases

研究代表者

高井 良樹 (TAKAI, YOSHIKI)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：40725743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：MOG抗体関連疾患(MOGAD: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease)は、髄鞘最外層に発現するMOGの立体構造を認識するMOG抗体の発見により確立された疾患概念である。その、臨床表現型は多様であり、重症度や治療反応性は症例により異なるが、その要因は不明であった。我々は、本研究において髄腔内で選択的に産生されるMOG抗体が、皮質脳炎や急性散在性脳脊髄炎の臨床表現型に関与すること、髄腔内の活性補体が重症MOGAD症例で上昇すること、血管周囲に沈着する補体の活性レベルが個々の症例で異なることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MOG抗体の存在は古くから知られていたものの、臨床的な意義が再発見されたのは比較的新しく、その根本的な病態が不明な点も多く残されている。特に、重症例や再発抑制困難例が時に認められるものの、その治療法が定まっていない。本研究では、その一端が活性補体に見出される可能性を発見した。これは、今後本疾患を治療する上で、大きな影響を与えうるものと考えられる。一方で、補体活性のレベルが症例毎に異なることも重要な発見であり、抗補体治療を一律に適用することは不適切であることも示唆している。

研究成果の概要(英文)：MOGAD (Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease) is a disease concept established by the discovery of conformation sensitive MOG antibodies. The clinical phenotype is diverse, and the severity and response to treatment vary from case to case, but the factors underlying these differences are unknown. In this study, we found that selective intrathecal MOG antibodies are involved in the clinical phenotype of cortical encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis, that intrathecal active complement is elevated in cases of severe MOGAD, and that the activity level of perivascular deposition of complement differs among individuals.

研究分野：神経免疫学

キーワード：MOG抗体関連疾患 中枢性炎症性脱髄疾患 補体 ADEM

1. 研究開始当初の背景

MOG (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) は、髄鞘最外層に発現する糖タンパクであり、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (**Experimental Autoimmune Encephalomyelitis : EAE**) を惹起する抗原として古くから研究対象とされてきた。一方で、臨床的に有意な **MOG** 抗体は、その立体構造を再現した **cell based assay (CBA)** 法の確立により、近年同定することが可能となった (**Kitley J, et al. Neurology, 2012**)。我々は、この **MOG** 抗体が関与する病態について、その多様な臨床表現型があることを見出し報告してきた: 視神経脊髄炎 (**Neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD**) (**Sato DK, et al. Neurology, 2014**), 急性散在性脳脊髄炎 (**Acute Disseminated Encephalomyelitis: ADEM**) (**Misu T, et al. JNNP, 2015**), 皮質性脳炎 (**cortical encephalitis: CE**) (**Ogawa R, et al. N2, 2017; Fujimori J, et al. JNNP, 2017**)。一方で、臨床的に典型的な多発性硬化症 (**Multiple sclerosis: MS**) 患者血清中に **MOG** 抗体は同定されず、髄液サイトカインプロファイルの比較検討からも、**MOG** 抗体関連疾患と **MS** は異なる病態であることを確認している (**Kaneko K, et al. JNNP, 2018**)。ところが、**MOG** 抗体関連疾患の神経病理組織学的特徴は、過去の症例報告において、**MS** 病理の一型であるとする結論が大勢であった (**Kortvelyessy P, et al. N2, 2017**)。そこで我々は、**11** 例の **MOG** 抗体陽性症例から得られた脳生検組織を解析し、その大半は **ADEM** の特徴とされる単一血管周囲性脱髄であり、**MS** に特徴的な脱髄パターンは乏しいこと、特に急性期において髄鞘が **MOG** 優位に脱落すること、**CD4** 優位の **T** 細胞浸潤が目立つ一方で、補体沈着が比較的少ないなどの特徴を見出し報告した (**Takai Y, et al. Brain, 2020**)。これらの病理組織学的特徴は、**AQP4** 抗体陽性 **NMOSD** や **MS** と明確に異なっており、本疾患が中枢性炎症性脱髄疾患における独立した疾患概念であることが示唆された。しかし、時期を同じくして他施設から報告された、**MOG** 抗体陽性 **24** 例の病理組織学的検討においては、活性補体の沈着が目立つなど、我々が見出した特徴とは異なる点が存在した (**Höftberger R, et al. Acta Neuropathol, 2020**)。

一方で、臨床的には **MOG** 抗体関連疾患は、ステロイドなどの免疫治療へ反応性が良く、比較的前後良好な疾患とされるが、近年重症かつ進行性の経過を示す症例や、免疫抑制治療に抵抗性を示す難治な症例も報告されている (**Jarius S, et al. J Neuroinflammation, 2016**)。我々は、前述の病理組織学的所見の差異が、臨床表現型あるいは重症度に関与する可能性あると考え、本研究の着想を得た。

2. 研究の目的

本研究は、神経病理学的な所見の差異が、臨床表現型および重症化に与える影響を明らかにすることが目的である。**MOG** 抗体関連疾患は、その臨床表現型に関わらず、**ADEM** 類似の血管周囲性脱髄を呈するなど共通する神経病理所見を呈するが、一方で極めて重篤な経過をたどる一群が存在することは、本疾患の病態が不均質性を有することを示唆しており、その解明が本疾患の予後に影響を及ぼすと考えた。

3. 研究の方法

(1) **MOG** 抗体関連疾患の神経病理組織学的解析

MOG 抗体関連疾患における剖検組織および生検組織を用い、一般染色及びアストロサイト・髄鞘・軸索・炎症細胞マーカーによる免疫染色を行うことによって、炎症性脱髄病巣の評価を免疫組織化学的に行う。病理組織所見と臨床情報との比較検討においては、染色スライドをスキャナー (**NanoZoomer-SQ**) によりデジタル化することで、脱髄面積や炎症細胞数、補体の沈着血管数などを定量的に評価し、特に脱髄のパターンおよび程度と、その分布(皮質主体または白質主体)、軸索障害、炎症細胞浸潤の種類および程度と分布(血管周囲、脳実質、軟膜直下)、補体沈着の有無とその分布(血管周囲、髄鞘への沈着、マクロファージによる貪食)を症例毎に検討する。これらの神経病理学的所見と、臨床情報(臨床表現型、重症度、治療内容およびその反応性、残存障害、再発頻度、髄液および血液生化学的データ、画像所見)を比較する。特に生検症例においては、組織採取後の経過についても情報収集した上で検討し、何れの病理組織学的所見が臨床経過に影響しているかを明らかにする。また、他の炎症性脱髄疾患(**MS**、**AQP4** 陽性 **NMOSD**、**ADEM**、腫瘍様炎症性脱髄疾患など)の神経病理組織においても同様の検討を行い、疾患特異性の有無についても検討を行う。

(2) **MOG** 抗体関連疾患の臨床的解析

神経病理組織の得られていない **MOG** 抗体関連疾患症例についても、臨床表現型および重症度に関わる因子の解析を行う。血清および髄液の抗体価および陽性率と、その臨床表現型や重症度への影響を検討する。また、臨床的に治療反応性の悪い症例、および残存障害の強い症例においては、その血清および髄液における **MOG** 抗体の抗体価とその血清/髄液比、フローサイトメトリーを用いたリンパ球分画解析、髄液中の補体値および各種サイトカインを解析し、神経病理組織学的な解析で認められた重症化に関わる因子との異同を明らかにする。

4. 研究成果

(1) MOG 抗体関連疾患の活性補体沈着パターンは症例毎に異なる特徴を有する

申請者は、過去の報告に基づき、MOG 抗体関連疾患における病理組織学的所見をレビューし報告した(Takai, et al. *Frontiers*, 2023)。その時点では、背景に記述した通り、申請者らの研究および Höftberger らの報告以外で、症例報告を除き神経組織学的な観点からの進展は認めていなかった。そこで、2023年10月から2024年3月にかけてウィーン医科大学に赴き、Höftbergerらと共同研究を行った。共同研究先および申請者が既に保持していた MOG 抗体関連疾患症例の中核組織検体を用い、活性化レベルが異なる補体を (C1q, C4d, C3d, C9neo) 免疫組織学的に検討した。その結果、ほぼ全例において C4d の血管周囲沈着が同定された。この組織沈着は、MOG 抗体関連疾患の特徴的脱髄病理である、単一血管周囲性脱髄 (perivenous demyelination) に合致して認められ、蛍光二重染色により髄鞘に結合していることが確認された。一方で、膜侵襲複合体(MAC: Membrane-Attack Complex)の形成を表す C9neo の沈着については、個体差が極めて強く、多くの症例において染色性が乏しかった。この結果は、NMOSD が急性期病変において画一的に補体沈着を示すことと (Takai et al, *Brain*, 2020) 異なり、臨床表現型が多彩であることの一因となっている可能性が示唆された。特に、C9neo の組織沈着が強い場合は、オリゴデンドロサイトの細胞脱落が強く、また一部では壊死性組織障害を伴っており、重症化にも寄与していると考えられた。この事実は、NMOSD と MOG 抗体関連疾患における髄液の検討においても確認しているところである。

(2) MOG 抗体関連疾患は視神経脊髄炎と比して髄腔内でも MOG 抗体産生能が高く、髄腔内に選択的に存在する MOG 抗体は皮質脳炎と関係する

2023年に MOG 抗体関連疾患の国際診断基準が報告された (Banwell, et al. *Lancet Neurol*, 2023)。その中にも記述されている通り、本疾患の診断は、原則的に血清中の MOG 抗体陽性を確認する必要がある。しかし、我々は経験的に MOG 抗体が髄液検査のみで陽性となる症例が存在することを見出し、その観点から解析を行った。対象として、血清学的な自己抗体の検出が極めて重要である AQP4 抗体陽性 NMOSD と比較検討したところ、MOG 抗体関連疾患の症例において、髄腔内での抗体産生能が高いことが見出された (Akaishi, et al. *Neurology*, 2021)。そこで、405名の抗 MOG 抗体陽性疑い症例を、陰性コントロール群と比較検討したところ、血清 MOG 抗体と髄液 MOG 抗体は、同等の感度と特異度を持つこと、臨床的に血清抗体は視神経炎、髄液抗体は皮質性脳炎と関連し、特に血清 MOG 抗体が陰性であっても、皮質性脳炎では髄液陽性率が 50%と高いことを見出した (Matsumoto, et al. 2023. *Brain*)。これらの検討において、MOG 抗体関連疾患では、MOG 抗体は末梢で産生され、血管から中枢神経内に侵入し病態形成をする場合と、髄腔内で産生され、髄腔側から直接髄鞘を障害する場合が混在する可能性が明らかとなった。この事実は、MOGAD 症例において、リツキシマブなどの B 細胞除去療法に不応性の症例が一定数存在するとして過去の報告 (Durozard, et al. *Ann Neurol*, 2020) を一部説明しうる。つまり、MOG 抗体関連疾患において、一定数、髄腔内で MOG 抗体を産生する B 細胞が存在すると考えられるため、リツキシマブなどの免疫グロブリン構造を元としている生物学的製剤は、脳血液関門を通過しづらく、中枢内での効果が限定的であることが、その理由となりうる。したがって、どのような症例において生物学的製剤を適応するか、事前検討が有用である可能性を示唆しており、本研究は今後の実診療においても有用な発見であると言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumoto Yuki, Kaneko Kimihiko, Takahashi Toshiyuki, Takai Yoshiki, Namatame Chihiro, Kuroda Hiroshi, Misu Tatsuro, Fujihara Kazuo, Aoki Masashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awad122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Naoki, Ikenouchi Hajime, Takai Yoshiki, Endo Kaoru, Aoki Masashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease With False-Positive Results in SARS-CoV-2 Antigen Tests: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e31514
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7759/cureus.31514	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uzura Yasunori, Takeuchi Hayato, Ashida Shinji, Fujii Chihiro, Shishido-Hara Yukiko, Inaba Tohru, Takai Yoshiki, Akazawa Kentaro, Mizuno Toshiki, Hashimoto Naoya	4. 巻 365
2. 論文標題 A tumefactive anti-MOG antibody associated disorder heralding central nervous system B-cell lymphoma: Case report on diagnostic challenge	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577823 ~ 577823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jneuroim.2022.577823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 nji Okita, Shunichi Sasou, Mika Watanabe, Chihiro Namatame, Yuki MatYoshiki Takai, Tatsuro Misu, Hiroyoshi Suzuki, Toshiyuki Takahashi, Hiromi Okada, Shinya Tanaka, Kesumoto, Hirohiko Ono, Kimihiko Kaneko, Shuhei Nishiyama, Hiroshi Kuroda, Ichiro Nakashima, Hans Lassmann, Kazuo Fujihara, Yasuto Itoyama, Masashi Aoki	4. 巻 144(8)
2. 論文標題 Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2401-2415
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/brain/awab102.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takai Yoshiki, Misu Tatsuro, Fujihara Kazuo, Aoki Masashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Pathology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a comparison with multiple sclerosis and aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1209749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2023.1209749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 5件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高井良樹
2. 発表標題 シンポジウム2 MOG関連疾患とAQP4抗体陽性視神経脊髄炎の相違
3. 学会等名 第34回神経免疫学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高井良樹
2. 発表標題 シンポジウム19 MOGADの病理と病態
3. 学会等名 第40回神経治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y Takai, T Misu, C Namatame, Y Mastumoto, H Ono, K Kaneko, T Takahashi, K Fujihara, M Aoki
2. 発表標題 Perivascular macrophage infiltration and the myelin phagocytosis in MOG antibody-associated diseases
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Takai
2. 発表標題 Cutting-edge advances in NMOSD and MOG-related disorders
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Takai, T Misu, K Fujihara, Masashi Aoki
2. 発表標題 Pathophysiology of MOGAD
3. 学会等名 29th Annual Meeting of the European Charcot Foundation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高井良樹
2. 発表標題 シンポジウム15 MOGADの概要と病理
3. 学会等名 第35回日本神経免疫学会学術集（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------