

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293205

研究課題名(和文) 非典型的多発性硬化症の臨床・病態解析

研究課題名(英文) Clinical and Pathophysiological Analysis of Atypical Multiple Sclerosis

研究代表者

藤原 一男 (FUJIHARA, KAZUO)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70280873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)と診断される症例の一部は非典型例で特異な群を含む可能性がある。本研究では、このうちミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体を特異度の高い細胞検査法で検出し、MOG抗体陽性例の視神経炎、脊髄炎、脳病変の特徴、Th17系サイトカインの高発現と脱髄が主体の病態、アクアポリン4抗体陽性例に類似の治療反応性などを明らかにした。また既知の自己免疫性脳炎とは異なる“MOG抗体陽性のでんかんを伴う一側性大脳皮質脳炎”を見出した。またバロー同心円硬化症も非典型的MSに属するが、その病態にはhypoxiaに対する組織応答とグリア細胞由来の脱髄に関連したサイトカインが関わっていた。

研究成果の概要(英文)：Some cases with multiple sclerosis (MS) are atypical, and they may include unique clinical entities which can be distinguishable from typical MS in terms of the clinical and pathophysiological findings. In the present study, we applied a highly-specific cell-based assay to detect myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies and clarified the unique clinical, MRI and pathological features and the therapeutic responses of the myelin antibody-positive cases which can be diagnosed with atypical MS. We also reported “MOG-antibody-positive, unilateral cerebral cortical encephalitis with epilepsy”, a new type of autoimmune encephalitis. Moreover, we found that the interplay between the tissue preconditioning to hypoxic stimuli and glial cell-derived cytokines associated with demyelination appears to contribute to the unique pathology of Balo's concentric sclerosis.

研究分野：神経内科学

キーワード：多発性硬化症 非典型例 抗MOG抗体 視神経脊髄炎 脱髄疾患 アストロサイトパチー

## 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、中枢神経に時間的空間的に病変が多発する炎症性脱髄疾患である。我々のこれまでの研究により、日本人の炎症性脱髄疾患全体のうち、McDonald 基準の脳 MRI 基準を満たし多くは髄液オリゴクローナル IgG バンド(OCB)陽性の欧米に多い典型的 MS は約 50%であり、約 25%はこの MRI 基準を満たさずしばしば OCB 陰性の非典型的 MS、そして残りの 25%がアクアポリン 4 抗体発見後 MS から分離されつつある視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)である。すなわち我が国の MS の 2/3 は典型的 MS、1/3 は非典型的 MS と考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では MS の典型例と非典型例に分けて、その病態を、1)臨床、画像解析、2)免疫病態の検討、3)神経病理学的検討、4)ウイルス学的検討、5)Quality of Life (QOL、生活の質)や高次機能解析、6)東日本大震災の影響調査、7)治療反応性の解析と治療法の選定などの観点から解析を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 1)臨床、画像解析

自験例で臨床症候、MRI、検査所見を解析し、非典型的 MS 及びその関連疾患の特徴を分析した。特に、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein, MOG)抗体は特異度の高い Cell-based Assay で測定(発表論文)して陽性の症例は、時間的有関的に多発する中枢病変を有する症例はしばしば MS と診断されてきた。しかしこの MOG 抗体陽性例は、典型的 MS と臨床、画像、検査所見や治療反応性が異なるなどの特徴があり、その解析を行った。なお、従来の ELISA やウエスタンブロット法による MOG 抗体の解析は特異度が低く、健常対照群にも陽性例があるなど、臨床的な特徴を検出できなかった。

また MS との鑑別に重要な NMO の診断基準、MRI 所見の特徴のまとめを国際委員会の委員として作成した。

### 2)免疫病態解析

典型的 MS、アクアポリン(AQP)4 抗体陽性 NMO、MOG 抗体陽性例、及び非炎症性疾患の対照群において、急性増悪期の髄液中の細胞傷害マーカー(脱髄はミエリン塩基性タンパク[myelin basic protein, MBP]、アストロサイト傷害はグリア繊維性産生タンパク[glial fibrillary acidic protein, GFAP])の濃度を測定した。

また急性増悪期の髄液を用いて beads array 法によりサイトカイン、ケモカインなど 30 種類の液性免疫因子を同時に解析し、免疫病態の比較を行った。

### 3)神経病理学的検討

我々はこれまでに NMO に特異なアストロサイトパチーを報告してきた(Brain 2007, Ann Neurol 2009, Neurology 2010, J Neurol Sci 2011)。非典型的 MS と診断される、パロー病(Balo's concentric sclerosis)の脳生検標本を用いて、免疫染色により組織障害と免疫病理の特徴を検討し、詳細な MRI 画像所見と合わせて、その特異な病態を解析した。また特に一群の症例では NMO とは異なるアストロサイト障害が主病変であることを見出しており、その特徴を明らかにした。

### 4)ウイルス学的検討

タイラーウイルス(げっ歯類で MS 様脱髄疾患を起こす MS モデルの一つ)類似のヒトのウイルス(Saffold virus, SAFV)が発見された。MS 症例の血液、髄液中における有無を検討した。

### 5)QOL、高次脳機能検査

当科では 8 年前から SF-36 を中心に MS、NMO の QOL 調査を行ってきた。これと共に Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N)を用いて病型別の所見を解析した。

### 6)東日本大震災の影響調査

東日本大震災により MS 患者の臨床症候、再発、MRI 所見など病勢に変化が生じたか否かは重大な問題である。これまでに大規模な自然災害の MS の経過に対する影響の調査報告はない。仙台地区で MS、NMO 患者を対象に調査を行い、被災後の生活や治療の状況、ストレスレベル、震災前後 1 年間で再発率の変化の有無などを調査した。

### 7)治療反応性の解析

非典型的 MS 症例、特に MOG 抗体陽性例の治療成績を分析し、典型的 MS と比較した。また MS の第一選択薬であるインターフェロンベータの治療効果に関わる中和抗体の測定系を確立し、日本人における中和抗体産生頻度やその治療への影響などを調べた。

## 4. 研究成果

### 1)臨床、画像解析

非典型例のうち、MOG 抗体陽性例は女性優位性がなく、単相性及び再発性の視神経炎を呈する症例も多く、概して予後が良好で(発表論文)、両眼同時の視力低下の症例では左右の視神経に T2 高信号がみられたが、AQP4 抗体陽性 NMO のような視交叉に病変の主座がある症例はみられなかった。

一方、脊髄炎も AQP4 抗体陽性 NMO と同様に 3 椎体以上の長大な脊髄病変が高頻度に見られたが、AQP4 抗体陽性 NMO に比べ腰仙髄領域の病変が比較的高頻度で、臨床的に下肢の感覚異常と排尿障害があるが脱力は目立たない症例があることが特徴であった。

AQP4 抗体陽性 NMO とは異なり、MOG 抗体陽性脊髄炎では有痛性筋けいれんは稀であった

脳病変は ADEM 様の大脳白質病変がみられたが、1/3 程度の症例では脳幹病変もみられた。また MOG 抗体は NMDA 受容体抗体と共存することもあり、それにより臨床像を複雑にしていることがある(発表論文)。

小児では、再発性の MOG 抗体陽性例はしばしば MS と診断されていた(発表論文)。また臨床的に NMO の形をとる症例では、成人では AQP4 抗体陽性例が大部分であり MOG 抗体陽性例は数%程度に過ぎないが、小児例ではむしろ MOG 抗体陽性例のほうが多かった。

今回の研究により新たな MOG 抗体関連疾患として、“MOG 抗体陽性のてんかん発作を伴う片側大脳皮質脳炎”を報告した(発表論文)。これは 4 例の成人男性で一側の視神経炎を伴う例もあるが、てんかん発作を起こし脳 MRI で片側の大脳皮質が FLAIR 像にて高信号で肥厚して描出される特徴的な脳炎である。髄液細胞は増加しており、SPECT では FLAIR 高信号病変の部位の血流増加が見られた。抗てんかん薬のみではてんかん発作は必ずしも沈静化しなかったが、ステロイドパルス療法により速やかにてんかん発作は消失した。その後 FLAIR 高信号病変は数か月から 1 年程度の経過で消失した。これらの症例では再発は見られていない。なお本疾患はこれまでに記載されている自己免疫性脳炎とは異なる新たな型の自己免疫性脳炎と思われる、掲載誌において自己免疫性脳炎の権威で Chief Editor の Dalmau 教授が Editor's Corner で詳しく紹介している。

新たな国際的な NMO の診断基準を作成した(発表論文)。これにより、NMO の疾患全体の総称として NMO Spectrum Disorders を用いることを提唱し、1)AQP4 抗体陽性 NMOSD と 2)AQP4 抗体陰性(あるいは検査結果が不明)NMOSD の二群に分類して診断することになった。AQP4 抗体陽性 NMOSD は、AQP4 抗体が確実に陽性ならば、他疾患が除外されれば一つの主要臨床症候のみで診断可能になった。これによりより早期の診断が可能になることが期待される。一方 AQP4 抗体陰性 NMOSD は 2 つ以上の主要臨床症候が必要な他、空間的多発や MRI 所見の特徴を満たすことが必要となった。MOG 抗体陽性 NMO もこの AQP4 抗体陰性群に分類される。

また、NMO の MRI 所見の特徴(長い視神経病変、視交叉病変、3 椎体以上の長大で脊髄中央部に起こりやすい脊髄病変、最後野症候群を起こす延髄の中心管に沿った病変、ナルコレプシー様の過眠症を起こす両側視床下部病変、意識障害を起こす広範な大脳白質病変、腫瘍のような大きな大脳白質病変など)をまとめて報告した(発表論文)。

## 2)免疫病態解析

MOG 抗体陽性例では、臨床型が NMO である症例を含めて、増悪期の髄液中の MBP 濃度は顕著に上昇していたが、AQP4 抗体陽性 NMO のような GFAP 濃度の上昇はみられず、脱髄が主体の病態であることがわかった(発表論文)。

またサイトカインプロファイルの比較では、MOG 抗体陽性例は AQP4 抗体陽性 NMO と酷似しており、Th17 関連のサイトカインの発現上昇がみられたが、MS とは異なっていた。この知見は MOG 抗体陽性例の治療を考えるうえでも重要なデータであると思われる。

## 3)神経病理学的検討

我々はこれまでに NMO に特異なアストロサイトパチーを報告してきた(Brain 2007, Ann Neurol 2009, Neurology 2010, J Neurol Sci 2011)。これとは異なるが、腫瘍との鑑別を要する大きな大脳病変を呈した症例の一部で、NMO とは異なり AQP4 抗体は陰性だがアストロサイト障害が主病変であることを見出した。

また非典型的 MS に分類されるバロー病の症例において経時的に病変が拡大していくのを MRI で明瞭に示し、最外層では hypoxia 様の現象に対する preconditioning が起こっており、また病変部のグリア細胞では脱髄に関連することが知られているサイトカイン(IL-1 ベーターや CCR2)などが発現していた。これらの現象の複合的な関連により脱髄層と非脱髄層が同心円状に層をなすバロー病に特徴的な病理像を呈することが示唆された(発表論文)。

## 4)ウイルス学的検討

最近タイラーウイルス(げっ歯類で MS 様脱髄疾患を起こす MS モデルの一つ)類似のヒトのウイルス(Saffold virus, SAFV)が発見された。MS 症例の血液、髄液中における有無を検討したが、一例の MS のみで SAFV 陽性だった。日本人の成人 MS 症例においては SAFV の関与は大きくはないと推測された。

## 5)QOL、高次脳機能検査

MS、NMO の QOL は対照群に比べて低下していた。

高次機能検査では、30 分程度で施行可能な Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N)を用いて高次脳機能の評価を行った。その結果、WAIS-III, WMS-R などの数時間以上を要するが年齢や性に関して標準化されている検査の結果に比べて、BRB-N では年齢が比較的高い(50 歳以上)の症例では誤って高次機能障害があると判定してしまうことが時にあることがわかった。BRB-N は年齢や性、教育などをそろえた症例グループ間の比較に有用だが、個々の症例における評価をする際に注意すべき点と思われた。

## 6)東日本大震災の影響調査

東日本大震災時の仙台地区に在住の MS や NMO 患者の住環境、治療の中断の有無、ストレスレベル、震災前後一年間の再発の増減の有無などを調査したところ、震災時にはストレスレベルの顕著な上昇が MS, NMO 群ともにみられたが、全例が公民館や自宅など屋内で生活し、大部分の症例では治療の中断はなく、震災後の再発の増加はみられなかった(発表論文)。

この結果は他の多くの疾患が震災後に増悪あるいは増加してのとは異なっていたが、適切な生活環境を速やかに提供し治療の継続に努めれば、一時的なストレスの増加はあっても MS, NMO の再発増加を防止できることがわかった。この結果は、今後大規模な自然災害時の MS, NMO 患者の診療に有益な情報となることが期待される。

## 7)治療反応性の解析

急性期治療については、MOG 抗体陽性例、パロ-病その他の非典型 MS と診断される症例において、第一選択の治療はステロイドパルス療法である。MOG 抗体陽性例は一般にステロイドパルス療法への反応は良好であるが、一部の症例は重症で血漿交換療法で改善した症例もある。

また再発予防については、典型的 MS では近年種々の疾患修飾薬が登場してきたが、非典型例特に MOG 抗体陽性例では治療法は確立していない。本研究では、MOG 抗体陽性例の一部では、経過と共に抗体が検出されなくなることもあり、それらの症例では無治療でも再発しない傾向がみられた。ただしこれについては、さらに長期的な追跡調査が必要である。

MOG 抗体陽性例ではステロイドや免疫抑制剤が有効と思われた。一方約 20 例の MOG 抗体陽性例では MS の診断でインターフェロンベータ治療が行われたが、AQP4 抗体陽性 NMO と同様に再発予防に有効性は認められなかった。

## 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 51 件)

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. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017 Jan 16;4(2):e322. 査読あり

doi: 10.1212/NXI.0000000000000322

Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Misu T, Kuroda H, Nishiyama S, Takahashi T, Sato S, Fujimori J, Higuchi J, Itoyama Y, Aoki M,

Fujihara K. Impact of the Great East Japan Earthquake in 2011 on MS and NMOSD: a study in Sendai, Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:362-364, 2017. 査読あり

doi: 10.1136/jnnp-2016-313890

Takai Y, Misu T, Nishiyama S, Ono H, Kuroda H, Nakashima I, Saito R, Kanamori M, Sonoda Y, Kumabe T, Mugikura S, Watanabe M, Aoki M, Fujihara K. Hypoxia-like tissue injury and glial response contribute to Balo's concentric lesion development. *Neurology* 2016 Nov 8;87(19):2000-2005. 査読あり

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*. 87:1257-1259, 2016. 査読あり

doi: 10.1136/jnnp-2015-312676

Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Kaneko K, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, Nakazawa T, Aoki M, Fujihara K. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol* 299:152-157, 2016. 査読あり

doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.007.

Hino-Fukuyo N, Kazuhiro Haginoya K, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Hirose M, Kakisaka Y, Uematsu M, Kobayashi T, Shigeo Kure S. Clinical features and long-term outcome of a group of Japanese children with inflammatory central nervous system disorders and seropositivity to myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *Brain Dev* 37:849-852, 2015. 査読あり

doi: 10.1016/j.braindev.2015.02.006.

Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, Juryńczyk M, Tackley G, Rocha J, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, Palace J, Fujihara K, Leite MI, Vincent A. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Mar 19;2(3):e89. 査読あり

doi: 10.1212/NXI.0000000000000089.

Kim, HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Jens Wuerfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim SH. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*

84:1165-1173, 2015. 査読あり  
doi: 10.1212/WNL.0000000000001367.  
Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85:177-189, 2015. 査読あり  
doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.  
Kaneko K, Sato, DK, Misu T, Kurosawa K, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Anti-N-methyl-aspartate receptor encephalitis with multiphasic demyelination. *Ann Neurol* 76:462-464, 2014. 査読あり  
doi: 10.1002/ana.24224.

〔学会発表〕(計 42 件)

Fujihara K. Pathomechanisms of AQP4-Ig+, MOG-IgG+ and Seronegative Diseases. In Teaching Course 12: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 32<sup>th</sup> Congress of European Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), London (United Kingdom), September 14, 2016.

Fujihara K. Main Topic 6.2: Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases, Our Current Understanding of NMO and its Spectrum Disorders. The 22<sup>nd</sup> World Congress of Neurology, Santiago (Chile), November 1, 2015.

Fujihara K. Devic's Neuromyelitis Optica: astrocytopathic disease vs. non-astrocytopathic disease. The 16<sup>th</sup> Annual Meeting of Brazillian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (BCTRIMS), Foz de Iguacu (Brazil), August 21, 2015.

Fujihara K. NMO and its Spectrum Disorders: an international perspective. Education Program PM Half-Day Course: Neuromyelitis optica: scientific and clinical update (C4). The 67<sup>th</sup> Annual Meeting of American Academy of Neurology, Washington DC (USA), April 18, 2015.

Fujihara K. Parallel Session 2: MS subpopulations and disease variants, (PS2.2) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evolution and Current Concept, Joint 2014 ACTRIMS-ECTRIMS Meeting (MSBoston2014), Boston (USA), September 11, 2014.

〔図書〕(計 11 件)

藤原一男. 多発性硬化症治療薬. Pocket Drugs 2016 福井次矢、小松康宏、渡邊

裕司編. 医学書院、Pp71-76, 2016.  
藤原一男. 脳・脊髄脱髄疾患、臨床神経内科学(改訂 6 版)、平山恵造監修、廣瀬源二郎、田代邦雄、葛原茂樹編、南山堂、Pp447-459, 2016.

黒田 宙、藤原一男. アフェレシス療法. ポケット版 神経内科 検査・処置マニュアル. 阿部康二編. 新興医学出版社、Pp193-198, 2016.

藤原一男. 多発性硬化症治療薬. Pocket Drugs 2016 福井次矢、小松康宏、渡邊裕司編. 医学書院、Pp71-76, 2016.

黒田 宙、藤原一男. 多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO、デビック病). 難病辞典. 尾崎承一編. 学研、Pp47-52, 2015.

〔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

藤原 一男 (FUJIHARA Kazuo)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：70280873

(2) 研究分担者

なし