



2021年5月19日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院
学校法人東北医科薬科大学
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

神経難病・視神経脊髄炎スペクトラム障害に特徴的な自己抗体は体の異なる部位で産生されていた 抗 MOG 抗体関連疾患の病態理解に貢献

【研究のポイント】

- 自己免疫性の神経難病である視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) ^{注1} に特徴的な自己抗体である抗アクアポリン 4 抗体 ^{注2} と抗 MOG 抗体 ^{注3} について、患者由来の血液と脳脊髄液における抗体価を比較し、体内における産生部位を調べた。
- 髄液中の抗アクアポリン 4 抗体は、ほとんどが血液で産生されたものが髄液中に移行してきたものだったが、髄液中の抗 MOG 抗体の多くは髄腔内で産生されたものであることが示された。
- 抗 MOG 抗体陽性患者の神経学的症状は、従来の抗アクアポリン 4 抗体陽性患者の視神経脊髄炎とは異なる、特異的な病態であることが示唆された。

【研究概要】

視神経脊髄炎スペクトラム障害は、視神経炎や脊髄炎などの神経症状を中枢神経系において不定期に繰り返す自己免疫性の神経難病です。

東北大学大学院医学系研究科の青木正志教授、東北医科薬科大学医学部の中島一郎教授、東北大学病院総合地域医療教育支援部の赤石哲也助教らのグループは、視神経脊髄炎スペクトラム障害に特徴的な自己抗体とされる抗アクアポリン 4 抗体と抗 MOG 抗体が、患者体内の異なる部位で産生される可能性があることを報告しました。本研究は、抗 MOG 抗体陽性の症例における神経学的症状と抗アクアポリン 4 抗体陽性の症例における神経学的症状が、異なる病態機序をもつ独立した疾患群であること、また抗 MOG 抗体を有する症例では血液中だけでなく髄液中における同抗体の存在も重要であることを示唆する報告です。

このような抗体産生部位の違いが、両疾患の表現型や臨床経過にどのように関わるのか、今後の更なる解明が望まれます。

本研究成果は、2021年5月12日、米国神経学会学会誌 *Neurology* 誌（オンライン版）に掲載されました。

【研究内容】

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）は、視神経炎や脊髄炎などの神経症状を中枢神経系において不定期に繰り返す自己免疫性の神経難病です。この疾患では、長期にわたる再発予防治療が重要と考えられています。この患者の血清中にみられる特異的な自己抗体として、抗アクアポリン4抗体と抗MOG抗体が知られています。抗アクアポリン4抗体は2005年に患者血清中から同定されて以降、視神経脊髄炎スペクトラム障害における病原性自己抗体としての評価は世界的に確立しています。一方で、抗MOG抗体については視神経脊髄炎スペクトラム障害の病態との関連性は過去10年ほどで少しずつ知見が蓄積されてきたばかりで、抗MOG抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害を抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎スペクトラム障害とは異なる疾患として「抗MOG抗体関連疾患（MOGAD）」と呼ぶことも推奨され始めています。

今回、東北大学大学院医学系研究科の神経内科学分野の青木正志（あおき まさし）教授、東北医科薬科大学医学部の老年神経内科学分野の中島一郎（なかしま いちろう）教授、東北大学病院の総合地域医療教育支援部の赤石哲也（あかいし てつや）助教（研究当時、東北大学東北メディカル・メガバンク機構に所属）らの共同研究グループは、視神経脊髄炎スペクトラム障害に特徴的とされる自己抗体である抗アクアポリン4抗体と抗MOG抗体が異なる場所で産生されている可能性を報告しました。

本研究では、抗アクアポリン4抗体と抗MOG抗体の抗体価がともに測定された抗MOG抗体陽性症例（38名）と抗アクアポリン4抗体陽性症例（36名）において、同時に採取した血清と脳脊髄液（以下、髄液）について自己抗体の髄液／血清比を調べました（図1）。その結果、抗MOG抗体価は抗アクアポリン4抗体価に比べて髄液における比率が高いことが示されました（図2左）。これは、抗MOG抗体が髄液中のみで確認された11名を除いても有意な差を示しました。この結果から、抗MOG抗体は血清から髄液へ移行しているだけでなく、髄腔内での産生が活発に行われていると考えました。そこで、自己抗体の髄腔内産生の指標である antibody index^{注4)}を算出した結果、基準値である4.0を超える症例は、抗アクアポリン4抗体陽性例よりも抗MOG抗体陽性例で多くみられ（図2右）、髄液中の抗MOG抗体は髄腔内でも活発に産生されていることが示唆されました。さらに髄液中の抗MOG抗体価と髄液細胞数の相関を調べたところ、相関係数0.5から0.6の中等度の正の相関が認められ、髄液細胞の一部が髄腔内において同抗体を産生しているという仮説が支持されました。

結論：本研究によって抗MOG抗体陽性の症例と抗アクアポリン4抗体陽性の症例とでは、形質細胞の髄液・血液間の遊走動態や、自己抗体の産生場所が異なることが示唆されました。今後さらに抗MOG抗体陽性の症例における病態の理解や治療方針の策定が一層進むことが期待されます。

支援：本研究は、文部科学省科学研究費補助金および厚生労働省研究助成プログラムの支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1.** 視神経脊髄炎スペクトラム障害：視神経炎や脊髄炎など中枢神経系の病巣に由来する急性の神経症候を、数か月から数年にわたり不定期に繰り返す、原因不明の再発性の神経難病です。視神経脊髄炎スペクトラム障害における神経学的予後は、主に再発時に蓄積する神経障害に大きく影響されることから、発症後はいかに再発を長期にわたり予防するかが重要と考えられます。視神経脊髄炎スペクトラム障害の症例の多くで、血液中に抗アクアポリン4抗体あるいは抗MOG抗体が検出されます。
- 注2.** 抗アクアポリン4抗体：アクアポリン4タンパクは中枢神経系だけでなく全身に分布する水チャンネルタンパクで、中枢神経系では特に視神経や延髄などに多く発現しています。視神経脊髄炎の症例は、以前は多発性硬化症の亜型とみなされていましたが、2005年にメイヨークリニックと東北大学などの共同研究により同タンパクに対する自己抗体が視神経脊髄炎の患者さんの一部で認められることが示されました。現在、抗アクアポリン4抗体は疾患特異的な診断マーカーとして保険診療の範囲内で検査できます。
- 注3.** 抗MOG抗体：MOGタンパクは主に中枢神経における髄鞘の表面に分布する膜タンパクです。同タンパクに対する自己抗体が、抗アクアポリン4抗体をもたない視神経脊髄炎スペクトラム障害や孤発性視神経炎などの一部の症例で、血清あるいは髄液中に検出されることが近年分かってきました。全体的にみると抗MOG抗体陽性の症例では抗アクアポリン4抗体陽性の症例よりも神経学的な治療経過が良いと考えられていますが、少数の症例は難治性で治療経過も悪く、やはり適切な再発予防治療が必要です。現在、抗MOG抗体陽性の症例を、抗アクアポリン4抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害とは異なる疾患として「抗MOG抗体関連疾患（MOGAD）」と呼ぶことも推奨され始めています。
- 注4.** Antibody index：Antibody indexは、疾患特異的な自己抗体の量の髄液／血液比（ $Q_{disease-specific\ IgG}$ ）を総IgG濃度の髄液／血液比（ Q_{IgG} ）で除すことで算出される、髄腔内における抗体産生の程度を示す指標です。自己抗体の濃度を使う場合には同値が1.5を超えた場合に自己抗体の髄腔内産生が示唆され、抗体価を使う場合は4.0を超えた場合に髄腔内産生が示唆されます。

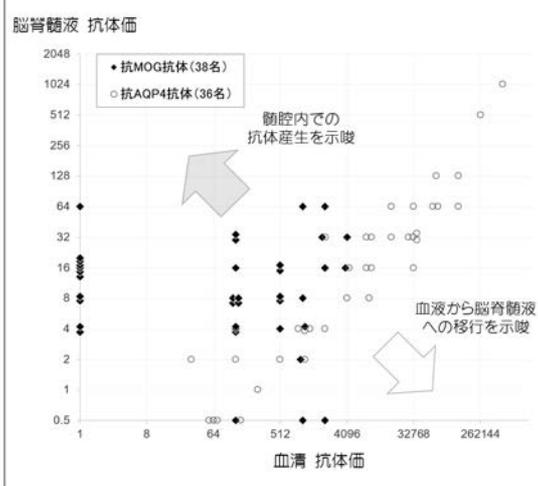
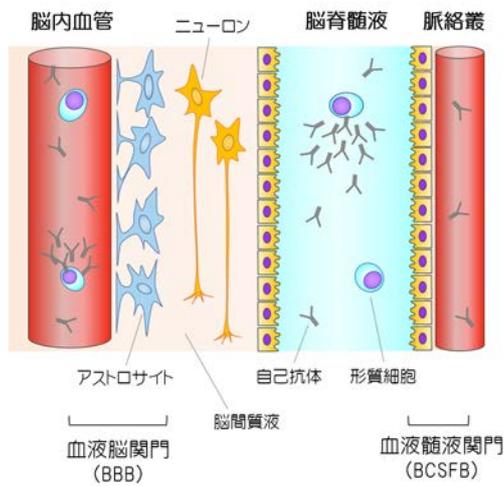


図 1. 血液と髄液の病理学的関係を示す模式図と、今回の研究で得られた各自己抗体価の髄液／血清比
 (左) 血液と脳脊髄液 (髄液) は、血液脳関門 (BBB) や血液髄液関門 (BCSFB) など構造的・機能的バリアー構造によって隔てられています。髄液中に存在する疾患特異的な自己抗体などの免疫グロブリンは、血清からこれらのバリアー構造をこえて移行してくるものと、髄液や中枢神経系に存在するリンパ球が髄腔内で産生するものが混在していると考えられています。(右) 今回測定された各抗体価の髄液／血液比は、抗 MOG 抗体のほうが抗アクアポリン 4 抗体よりも高い分布を示しました。

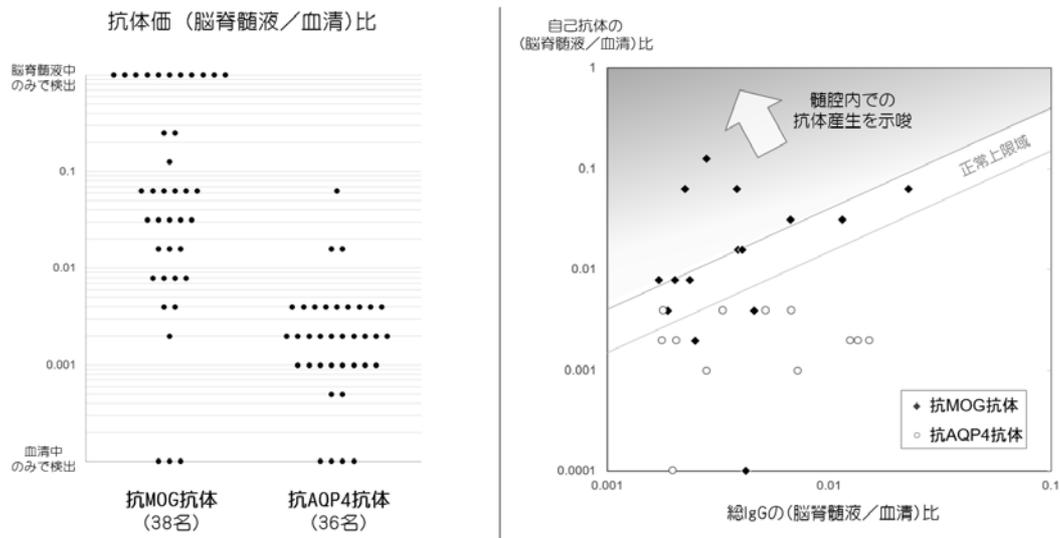


図 2. 抗 MOG 抗体と抗 AQP4 抗体の髄液/血清比と antibody index の分布の比較

(左) 各自己抗体の抗体価の脳脊髄液 (髄液) / 血清比は、抗 MOG 抗体の方が抗アクアポリン 4 抗体よりも有意に高い分布を示しました。(右) 前述の比をさらに Q_{IgG} (総 IgG 濃度の髄液/血清比) で除して求めた antibody index の分布を比べると、やはり抗 MOG 抗体の方が抗アクアポリン 4 抗体よりも高い分布を示し、抗 MOG 抗体の方がより活発に髄腔内で産生されていることが示唆されました。

【論文題目】

Title : Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

Authors: Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I.

タイトル:「視神経脊髄炎スペクトラム障害における、髄液中の抗アクアポリン4抗体および抗MOG抗体の異なる産生部位」

著者名: 赤石哲也、高橋利幸、三須建郎、金子仁彦、高井良樹、西山修平、小川諒、藤盛寿一、石井正、青木正志、藤原一男、中島一郎

掲載誌: Neurology

DOI: 10.1212/WNL.0000000000012175

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

教授 青木 正志

電話番号: 022-717-7189

Eメール: aokim@med.tohoku.ac.jp

東北医科薬科大学医学部老年神経内科学分野

教授 中島 一郎

電話番号: 022-259-1221

Eメール: nakashima@tohoku-mpu.ac.jp

東北大学病院総合地域医療教育支援部

助教 赤石 哲也

電話番号: 022-717-7587

Eメール: t-akaishi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp