

## 第 50 回日本神経学会総会 (2009 年)

## 会 長 講 演

## 多発性硬化症の研究を通して学んできたこと

糸山 泰人

要旨：「multiplicity in time and space in CNS」を診断基準の骨子とする多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の診断には多様な病態と疾患がふくまれる可能性がある。MS の認識が遅れた日本では、視神経や脊髄に病変の主座をおく再発性の炎症性疾患は MS と考えられ、視神経脊髄型 MS (OSMS) としてアジアの MS の特徴とされてきた。一方、欧米では類似の疾患を視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) とよんできたが、両疾患には多くの臨床的および検査学的所見の共通性があることや、最近発見された NMO-IgG が共通に存在することを考えると両者は同一疾患と考えられる。この NMO-IgG は NMO/OSMS にのみみられ MS にはみとめられない血清抗体で、その標的抗原は water channel の aquaporin4 (AQP4) でありアストロサイトに局在している。この NMO-IgG に加えて NMO/OSMS が示す臨床的特徴、すなわち視神経と脊髄という病変部位の選択性、極端な女性優位性、3 椎体以上の長さの MRI 脊髄病巣、髄液オリゴクローナルバンドが陰性である点などを考えてみると、NMO/OSMS と MS はきわだった差異を示していることに気付かされる。さらに、免疫組織化学的には NMO/OSMS の脊髄病変では AQP4 とアストロサイトのマーカーである GFAP の染色性が欠落しているが、MBP 陽性の髄鞘は病変で比較的保たれていることが明らかとなった。この所見は MBP のみが欠損する primarily demyelinating disease である MS の病変特徴とは根本的に異なるものであり、NMO/OSMS は MS と病態を異にする疾患と考えられる。加えて、急性期の NMO 患者の髄液では著明な GFAP の増加があり、NMO は astrocyte が primary に傷害される新たな概念の疾患と考えられる。現在、AQP4 抗体が関与する NMO の病態機序が培養系や動物モデルで明らかにされつつある。今後は NMO への新たな治療法の開発が求められる。

(臨床神経, 49 : 699—707, 2009)

Key words : multiple sclerosis (MS), optic spinal form of MS (OSMS), neuromyelitis optica (NMO), NMO-IgG, aquaporin-4 (AQP4), astrocytopathy

## はじめに

第 50 回の記念すべき神経学会総会の会長講演の演題を「多発性硬化症 (MS) 研究を通して学んできたこと」とさせていただいた。約 50 年前の日本では MS はようやくその存在が認識され始めた頃であり、そのなかでも視神経脊髄型多発性硬化症 (optic spinal form of multiple sclerosis, OSMS) の病型は MS の一部と考えられ、アジアや日本の MS の特徴と考えられてきた。その一方、欧米では視神経と脊髄に病変の主座をおく疾患は視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) とよばれ、両者の異同がしばしば議論されてきた。近年、NMO および OSMS 患者に特異的に存在する NMO-IgG が発見され、加えてそのターゲットが aquaporin-4 (AQP4) 水チャネルであることが示され、急速に NMO ひいては OSMS の概念が変わりつつあり、また、より根本的な問題として NMO あるいは OSMS が MS の subtype ではなく MS とは異なる疾患であることが明らかになってきたので、ここに私共の研究を通して学んできた事や明らかにしてきた事を述べたい<sup>1)</sup>。

## I. 多発性硬化症とは？

多発性硬化症 (MS) の概念は以下のようにまとめられる。「MS とは原因不明の中枢神経の炎症性脱髄疾患で、その病変は中枢神経に多巣性に分布し、臨床的には再発と寛解をくりかえし、病理学的には病変は炎症性脱髄とグリオーシスで特徴付けられる」(Fig. 1)。MS の脱髄病変は中枢神経にかぎられ、病巣の形状は多様であり、病変部位も解剖学的な特異性を示さず、かつ経時的に不規則な再発と寛解を示す。これらの MS の特徴は、考えれば考える程不思議な病気としかいい様がない。歴史的には 19 世紀初頭に、中枢神経に散在性に硬化性病変が存在する疾患として病理学的記載から始まった。その疾患概念が Rindfleisch や Charcot により組織病理学的に炎症性脱髄とグリオーシスで特徴づけられるとされてから約 140 年にならんとしているが、いまだに病因はまったく不明である<sup>2)</sup>。

MS でもっとも悩むのは臨床診断であり、Charcot の時代は、① scanning speech, ② intention tremor, ③ nystagmus

多発性硬化症 (MS) とは？  
—原因不明の中枢神経の炎症性脱髄疾患—

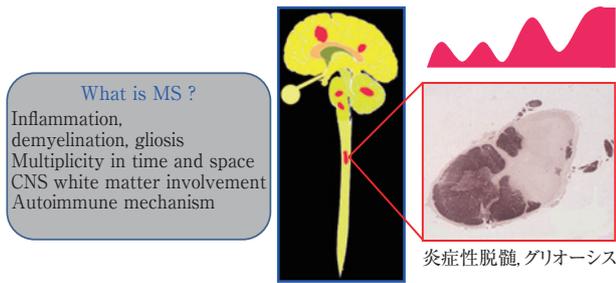


Fig. 1 多発性硬化症 (MS) の概念

の三主徴が重要視され、臨床経過は現状の認識と異なり進行性の疾患と考えられていた。20世紀になりMSは中枢神経症候の多様な症候を示し、臨床的にも再発と寛解を示す特徴が認識されるようになり、世界的な診断基準が作られるようになった。MSの診断基準は臨床事項の組み合わせによるものであり、その中核となる事項は中枢神経症候の再発と寛解を示すことと中枢神経に多巣性の病変を有すること、すなわち「multiplicity in time and space in CNS」であり、2カ所以上の病変と2回以上のエピソードを基本にしている。この診断の基本的考えは、1954年のAllisonらの診断基準から最近のMRI所見を重要視したMcDonaldの診断基準まで綿々と続いている。このような人為的ともいえる臨床事項を重視した診断基準であるため、MSと診断された疾患には多様な病態や疾患がふくまれる可能性があり、MS症候群としてMSに似て非なる多くの疾患グループがふくまれる理由にもなっている。

日本においては歴史的に神経学の遅れもあり、かつMSの認識の混乱が長く続いたため、日本にはMSが存在しないというMS否定期が1910年から1950年頃まで続くことになった。1955年頃から私の恩師である黒岩義五郎先生をはじめとした方々の調査にて、日本におけるMSの存在と認識が広がってきた(Fig. 2)。日本でもMSに関する幾つかの知見が明らかにされるなか視神経炎と脊髄炎をくりかえす視神経脊髄型MS(optic spinal form of MS)は、日本に多いMSの病型として考えられてきた。

## II. MSの病因・病態研究 —特に免疫組織学的アプローチ—

MSの疾患概念、すなわち「炎症性脱髄疾患」が提唱されて130年以上になるが、まだMSの本体に迫る病因は明らかにされていない。したがって臨床診断とか病態のパラメータとして有用なマーカーがないのが現状であり、前述したように診断には中枢神経系の「空間的および時間的多発性」を中核項目としてもちいざるをえない。

MSの病因論は数多く提唱されており、民族性や家族性が

## 日本のMS研究のバイオニア



Fig. 2 日本のMS研究のバイオニアである九州大学神経内科初代教授 黒岩 義五郎先生は、モットーとして「人の和」「keep pioneering」「拙速」を座右の銘として挙げられた。バイオニアになることはそう難しいことではないが、より大事なことはバイオニアを常にキープすることとよく述べられた。

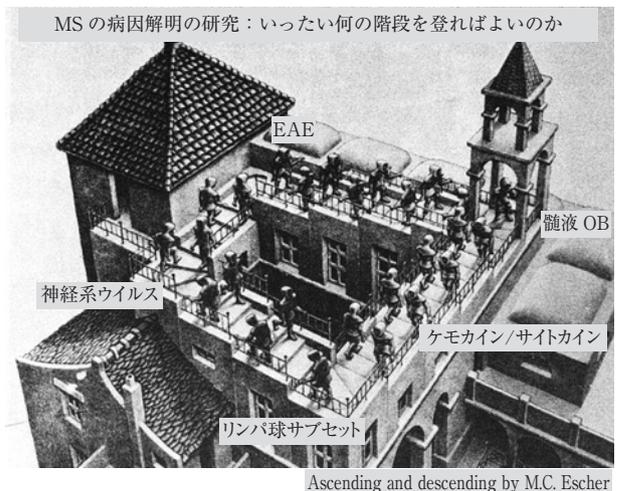
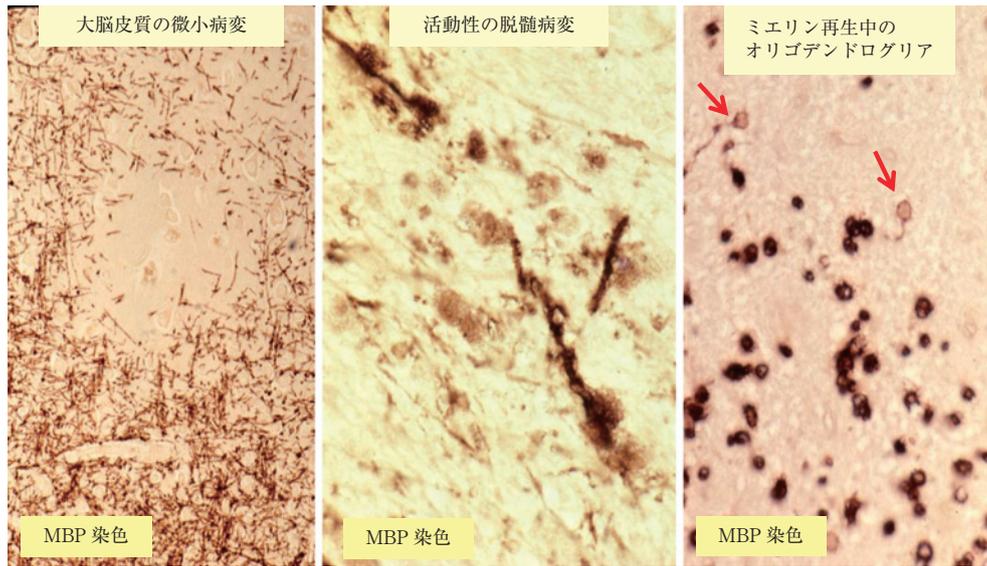


Fig. 3 多発性硬化症の病因研究の難しさは、まさにM.C. Escherの階段を登る人の図に例えられる。図にあるようなテーマのMS研究を高めても深めても病因本体になかなか迫らない難しさに常に研究者は悩む。

関与する遺伝的素因、サプレッサー・インデューサーT細胞や髄液中のIgGオリゴクローナルバンド、それにTNFなどのサイトカインの関与する免疫異常、向神経ウイルスやEBVなどのウイルス感染説など様々なものが提唱されてきた。MSの動物モデルとしては、脱髄ということで中枢ミエリンの成分を感作して作製した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)が利用されて、膨大な労力と時間をかけて病因・病態が研究されてきた。私共もそれらの研究の後塵を拝する者であるが、どの病因仮説に立って研究を進めてもFig. 3のEscherの絵図「Ascending and Descending」ではないが一向にMSの本体に近づく実感がない。それぞれの病因仮説の知識の量は増し

## MS 脱髄病変における免疫組織学的観察

PAP 法ではホルマリン固定パラフィン包埋切片にて良好な結果



(Itoyama Y et al. Ann Neurol 1982)

Fig. 4 PAP 法による免疫染色においては、その特異性の高さと感度の高さで多くの新しい所見が得られた。そのうちの3つの例を図に示す。

て内容は深まるが、MS の病因に近づくのではなく、むしろ離れていくような印象さえ持ってしまう。これらの病因仮説は一体 MS の本質をついているものであろうか？

私共がおこなってきた幾つかの MS 研究分野のなかで、私として少しなりとも貢献でき、そして研究をおこなうなかで感動をえることができたのは免疫組織学的アプローチであったので、その 2, 3 を紹介したい。

1. PAP (peroxidase anti-peroxidase) 法による高感度免疫組織化学的所見

1977 年から 1980 年まで米国 NIH の Henry deF. Webster 先生の研究室へ留学する機会をえ、PAP 法という酵素抗体免疫染色法にて中枢ミエリンの免疫染色法の開発に努力をした。それらの努力とは幾つかのミエリン蛋白の抗体を作製する、染色法の各種の条件を決める、組織の処理法を工夫する等々であり、例えば抗原局在の特異性と感度を高め非特異的反応を除外することであった。PAP 法で観察した MS 病巣は、従来の Luxol fast blue での組織染色にくらべて格段に特異性と感度が高く、ミエリンやその関連物質の経時変化も観察が可能になった。今まであまり明らかにされてなかったこととしての 2, 3 の例としては、①きわめて微小な小静脈周囲に広がる脱髄病変が大脳灰白質に観察された、②ミエリンの再生オリゴデンドログリアが MBP を産生して軸索に起突を伸す像が観察された、③マクローファージが myelin basic protein (MBP) 染色物断片を胞体内に含有している像が観察された (Fig. 4)<sup>3)</sup>などがある。

2. MS 病変における MAG 変化

MS 病変の免疫組織化学的研究のなかでもっとも注目した

のは、「MS の初期病変は何か？」という疑問であった。MS の病因がわからないまでも初期変化をとらえることは病因解明につながる可能性があると考えたからである。発病 1 カ月で死亡した acute MS の例の病変を検索したところ、MBP 染色でとらえられる病変範囲よりも myelin-associated glycoprotein (MAG) での病変のとらえる範囲が広範囲であることをみいだした。すなわち、MS 病変では MAG 変化がより早期により広範囲におこっているのではないかという仮説が浮かび上がった。しかし、この MBP 病変にくらべて MAG 病変の広範性はすべての MS 病変にみとめられるものでないこともしだいに明らかにされてきた。その一方、興味あることに MS の疾患 control として選んだ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) の脱髄病変ではすべての病変に MBP 病変にくらべて MAG 病変の広範性を確認することができた。紙面の都合上から結論的な表現をすると、「MAG の広範病変は MS の病因に関係するというよりも、その病態に関連する変化、すなわちミエリンが直接傷害されるのではなく oligodendroglia が傷害されて脱髄をひきおこすばあいにおこりうる変化である。すなわちミエリンの最内層に局在する MAG が distal oligodendrocytopathy 的な変化で傷害されて、その後にミエリン全体 (MBP) が傷害されるのであろう」と考えられた<sup>4)</sup>。今は MS の病変形成のパターン (Lucchinetti による MS 病変形成の III 型) の一型と考えられている。

NIH 時代はミエリンや脱髄に関する様々な研究をおこなったが、MS の病因の本質に迫る結果はえることができなかった。しかし、この PAP 法を用いたミエリンや脱髄疾患の免疫組織学的研究は、その後の日本での MS 研究に役立った

と考えている。

### III. 視神経脊髄型 MS (OSMS) から視神経脊髄炎 (NMO) へ

#### 1. OSMS と NMO は同一疾患

MS の臨床概念がまだ混沌としているなかの 1894 年, フランスの医師 Devic が一例の興味深い症例を経験した。45 歳の女性で視神経炎と横断性脊髄炎を 2 週間内に発症し, 病理学的に視神経と脊髄に脱髄と壊死変化を示した症例で視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica, NMO) として報告した。Devic とその弟子 Gault は類似した 17 例の NMO の症例を集めその特徴を示した。しかし, そのなかには臨床経過は单相性のものから再発性のものまであり, また視神経や脊髄以外の中枢神経症候を示す例も数例ふくめられており, 彼等の示した NMO の概念も明確なものでもなかった。

それ以降は, 概して欧米においては視神経と脊髄に病変の主座をおくタイプを NMO と診断し, とくに再発性や单相性といった経過の違いをあまり考慮せず, MS とは異なる病態ではないかという考えが主流であった。しかし, 我が国においては 1950 年代からようやく MS の世界的な診断基準を参考に MS の診断がされ始めた時期であり, MS や NMO の疾患概念とその差異も十分に理解されなかった時代でもあった。そのため視神経と脊髄に病変の主座をおき单相性のものを Devic 病 (NMO), 再発性のものを OSMS とよぶようになった。OSMS という呼称には MS の病名が入っていることから明らかなように, 私共の多くは, OSMS は MS の subtype と考えてきた。しかし, これらの歴史を改めて考え直してみると日本における OSMS は欧米における NMO (そのほとんどは再発性) の臨床症候ときわめて近く, また, 1990 年代に出された Mandler らや Wingerchuk らの NMO 診断基準に照らし合せても, OSMS は NMO と類似のものと考えざるをえないものであった。私共は 2002 年に米国で多くの NMO 患者を治療研究している Weinshenker を招き, 日本の OSMS と欧米の NMO を比較検討し合って, 両者は同じ疾患との結論にいたった。

#### 2. NMO/OSMS は MS と異なる疾患では

この NMO/OSMS が MS の一つの subtype, すなわち MS の疾患のスペクトルの中にあるのか, あるいは異なる疾患であるのかは欧米を中心に長い間論議されてきた。NMO/OSMS の臨床的および検査学的特徴を典型的 MS (classical MS) との比較で示したのが Table 1 である。これらの多くの差異は, 今まで日本あるいはアジアの MS の特徴, あるいは民族的特徴として考えられてきたものである。それらは NMO/OSMS では極端な女性優位性がみとめられること, 初発年齢が MS よりも高いこと, また何よりも MS と異なり NMO/OSMS では病変の主座が視神経 (多くは両側性) と脊髄であること, またその病態も NMO/OSMS ではより重篤であることなどが指摘されてきている。また, MRI 所見においては視神経と脊髄以外の中枢神経には病変は少なく, かつ脊髄では

Table 1 NMO/OSMS と MS の臨床病理学的比較

NMO/OSMS は MS の subgroup? あるいは異なる疾患?

|                | Classical MS                   | NMO/OSMS           |
|----------------|--------------------------------|--------------------|
| Lesions        | Disseminated (periventricular) | Bilateral ON & ATM |
| Severity       | Less severe                    | Often severe       |
| Disability     | Progressive phase              | Attack-related     |
| Female Pt      | 60%                            | 90%                |
| Onset Age      | 20s                            | 30s                |
| Cord Lesion    | < 2VS, Noncentral              | > 3VS, Central     |
| CSF            |                                |                    |
| Pleocytosis    | Rare                           | Frequent           |
| OB             | Mostly positive                | Mostly negative    |
| Neuropathology | Demyelinating                  | Necrotic           |

ON: optic neuritis, ATM: acute transverse myelitis, Pt: patient  
VS: vertebral segment, OB: oligoclonal IgG bands

3 椎体以上の長さを示す病変の存在が NMO/OSMS の特徴とされている。また, 髄液所見においては細胞増多がより NMO/OSMS でみられやすく, そして MS には高頻度で見られるオリゴクローナルバンドは NMO/OSMS ではほとんど陰性であることも指摘されてきている。これらの特徴のなかでも以下の三点は NMO/OSMS が MS と病態を異にする疾患であるとの根拠になる重要な差異と考える。

1) オリゴクローナルバンド (OB) は NMO/OSMS ではみとめられない

OB は欧米の MS においては約 90% 前後の症例において陽性であり, その疾患特異的意義が高いものである。われわれは, OB の測定法を高感度の等電点電気泳動法をもちいて日本人の間で MS と OSMS との陽性率を比較したところ, MS では 75% の陽性率であるのに OSMS では 14% の陽性率と極端に低いことが示された。正常対照群における OB は約 10% であるので OSMS では OB はほぼ陰性と考えてよい結果であった。この所見は, MS の診断や病態にとって重要と考えられる髄液の液性免疫異常の OB が NMO/OSMS ではみとめられないことを意味する。

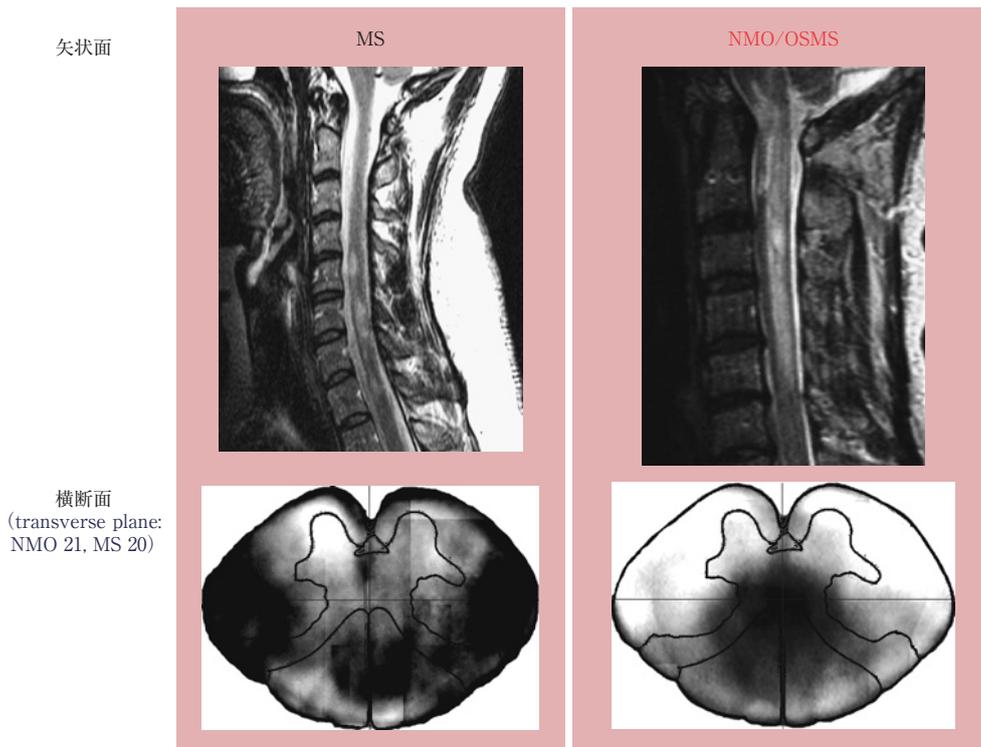
2) NMO/OSMS の MRI 脊髄病変は灰白質を中心に存在する

NMO/OSMS の多くの症例では, MRI 脊髄病変を矢状面で観察すると 3 椎体以上の長さを示すが, MS ではほとんどが 1 ないし 2 椎体以下の短い病変であり対照的である。しかし, より重要な脊髄 MRI 病変の差異は横断面における病変分布である。私共は 21 例の NMO 患者の脊髄病変の横断面 MRI 所見を加重法で集積し観察したところ, NMO/OSMS の病巣の分布は脊髄の中心部すなわち灰白質に主に分布していた。一方, MS 20 例の検討では今まで考えられていたように脊髄の周辺部分, すなわち白質に主に分布していることが明らかになった (Fig. 5)<sup>5)</sup>。このように NMO/OSMS と MS は病変分布に根本的な違いを示している。

3) NMO/OSMS と MS の病理学的差異

NMO/OSMS の病理学的特徴として脱髄に加えて組織の破

Spinal cord MRI lesion distribution in NMO/OSMS and MS  
 NMO/OSMS の MRI 病巣は長大であり、脊髓白質よりも灰白質に分布



(Nakamura M et al. J Neurol 2008)

Fig. 5 NMO/OSMS と MS の脊髓病巣は矢状断においてその長さの差として明瞭に現れるが、より意味のある差異は横断面であり、NMO においては脊髓の中心部、すなわち灰白質が病巣の中心となる。これは病変分布が白質が主体となる MS と対照的である。

壊性変化が強く、しばしば空洞を形成しグリオーシスの程度が低いことが指摘されてきた。この特徴は、MS の特徴であるアストロサイトのグリオーシス反応の亢進や一次的脱髄変化とは基本的に異なるものである。また、NMO/OSMS の多数例においては病巣での著明な血管の肥厚と硝子様変化がみとめられるが、MS 病変ではこれらの変化はみられない。

以上のように病態の根幹にかかわる重要な点で、MS と NMO/OSMS の両者間に差異がありながら両者を同一疾患のスペクトルの中なかで長い間考えてきたことは、私共として反省すべきとともに概念形成を嚙呑みにする危惧を知らしめられた思いである。

#### IV. 新たな疾患概念としての NMO

##### 1. NMO-IgG の発見

このような MS と NMO/OSMS の疾患概念の論議があるなかにメイヨークリニックの Lennon らが、2004 年に NMO に特異的にみとめられる抗体 NMO-IgG を発見した。この研究には私共も加わり、日本で OSMS と診断された症例と通常の MS の血清とをブラインドで送り検索した結果、OSMS 患者の血清のみから NMO-IgG 陽性反応がみとめられ、MS では全例が陰性であった<sup>6)</sup>。この結果は幾つかの点を私共に教

えている。すなわち、①欧米の NMO の疾患概念とわれわれの OSMS は同一である、② NMO/OSMS と MS は異なる疾患の可能性があり、③ NMO-IgG が NMO/OSMS の疾患マーカーとして利用可能である。

2005 年に Lennon らは、NMO-IgG の標的抗原が aquaporin-4 (AQP4) であることを明らかにした<sup>7)</sup>。この AQP4 は water channel であり、広く体の組織に分布しているが、とくに脳において豊富に存在し、中でも脳室周囲や水道周囲または視床下部周囲に多く存在している。細胞レベルにおいては AQP4 は astrocyte の endfoot に高密度に発現するが、神経細胞、ミエリンや oligodendrocyte には発現していない。

##### 2. NMO の病態における抗アクアポリン 4 抗体の関与

この NMO-IgG のターゲット抗原が AQP4 であることが明らかにされたのにしたが、抗 AQP4 抗体の測定法の確立が求められるようになった。私共は、human embryonic kidney cell (HEK)-293 に AQP4 gene を transfect した細胞に患者血清を反応させる免疫反応法にて、抗 AQP4 抗体を測定する方法を確立した。この測定法では、NMO/OSMS 患者の血清においてはその 91% が陽性であるが、それにくらべて MS および clinically isolated syndrome (CIS) および他の疾患では全例陰性であった。すなわちこの AQP4 抗体測定方法は NMO 診断において sensitivity は約 90% であり、その specificity は

## NMO 病変における免疫組織学的所見

## AQP4 および GFAP の染色性の欠落と対照的に MBP (髄鞘) の残存

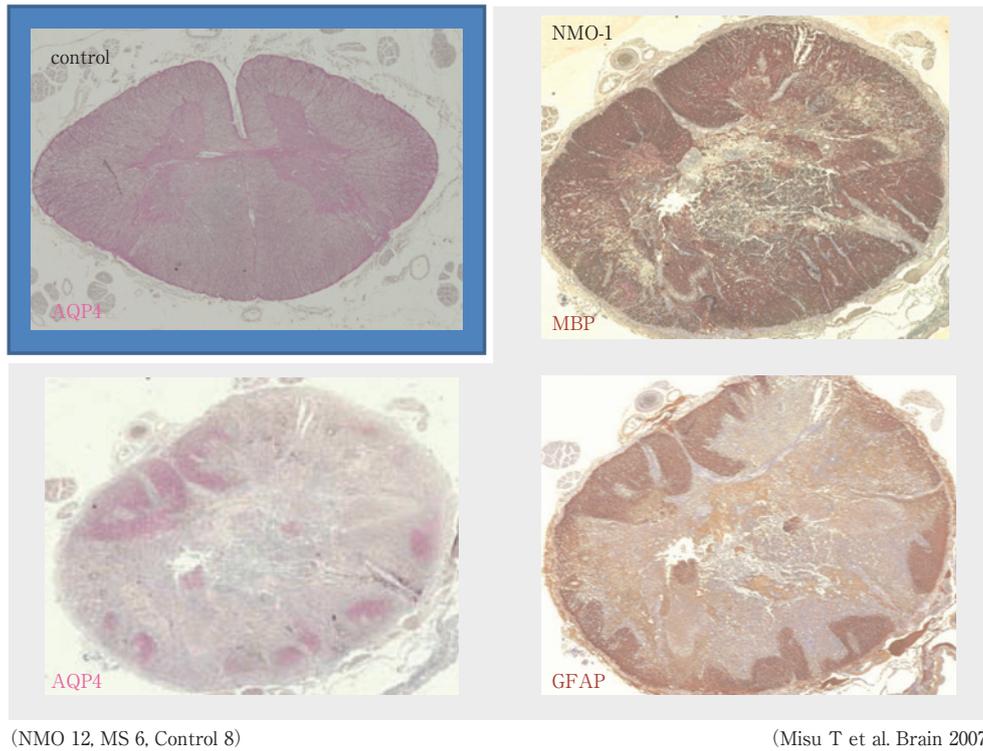


Fig. 6 NMO の急性期の病変においては、壊死性病変を中心に AQP4 の抗原性が失われた部位が広がっており、その部位は同時に GFAP 染色も欠損している。しかしながら、ミエリンのマーカーである MBP 染色においては髄鞘は比較的保存されている。

100% という結果であった<sup>8)</sup>。

この抗 AQP4 抗体価と NMO/OSMS の臨床象を比較検討すると、①抗 AQP4 抗体値と再発頻度が相関する、②抗 AQP4 抗体と臨床の重症度が相関する、③ MRI 脊髄病巣の長さや AQP4 抗体価は相関する、④高 AQP4 抗体価では脳内病変が高頻度にとめられる、ことなどが明らかとなった。これらのことは AQP4 抗体が NMO の病態に密接に関係していることを示すものである。

### 3. NMO 病巣にて AQP4 が欠失している

NMO 病変形成における AQP4 抗体の関与をしらべる目的で、私共は NMO 病巣における AQP4 の免疫組織学的検索をおこなった。正常対照例の脊髄においては AQP4 は脊髄の全体にわたって染色され、なかでも灰白質により強い染色性が見とめられた。また、AQP4 は astrocyte に発現しているため、その染色性はアストロサイトの細胞骨格蛋白である glial fibrillary acidic protein (GFAP) の染色パターンに類似していた。私共は 12 例の NMO 病変を免疫組織学的に検討した結果、NMO/OSMS の壊死性病変をかこむように AQP4 の抗原性の消失領域がみとめられた (Fig. 6)<sup>9)</sup>。また、病変内においては血管周囲に免疫グロブリンや補体の沈着がみとめられ、その周囲をかこむように AQP4 消失領域が広がる傾向があった。GFAP の免疫染色性の消失部位の広がりパターン

は AQP4 のそれと類似したものであった。興味深いことに MBP 陽性のミエリンは病変部においては比較的保存されていた (Fig. 6)<sup>9)</sup>。AQP4 消失と対比して MBP が保存されている所見は急性期病変において顕著であり、慢性期においては MBP も病変部で消失する例が多かった。しかし、MS においてはその所見は明らかに異なっており、MS 病変では MBP のみの消失部位としてみとめられた。その部位では AQP4 や GFAP の消失はまったくみとめられず、むしろそれらの染色性は増強していた。すなわち、免疫組織学的には MS の病変はミエリンの傷害が primary におこる demyelinating disease の所見であり、それにくらべ NMO/OSMS の病変においては GFAP を細胞骨格蛋白とするアストロサイトが傷害される病変が主体であり、脱髄は慢性期に二次的におこる所見ではないかと考えられた。

### 4. NMO の病態解明の研究の方向

免疫組織化学的に NMO の病変は MS のような細胞性免疫優位の primary demyelination ではなく、液性免疫の関与した astrocytopathy であることが示された。この病的変化を生化学的に検証するために NMO 患者の髄液中の GFAP を ELISA 法で測定すると、NMO の急性期には著明に GFAP が上昇していることが明らかになった。対照症例や MS 例の髄液では CSF 中の GFAP は 1ng/ml であるが、NMO 例では

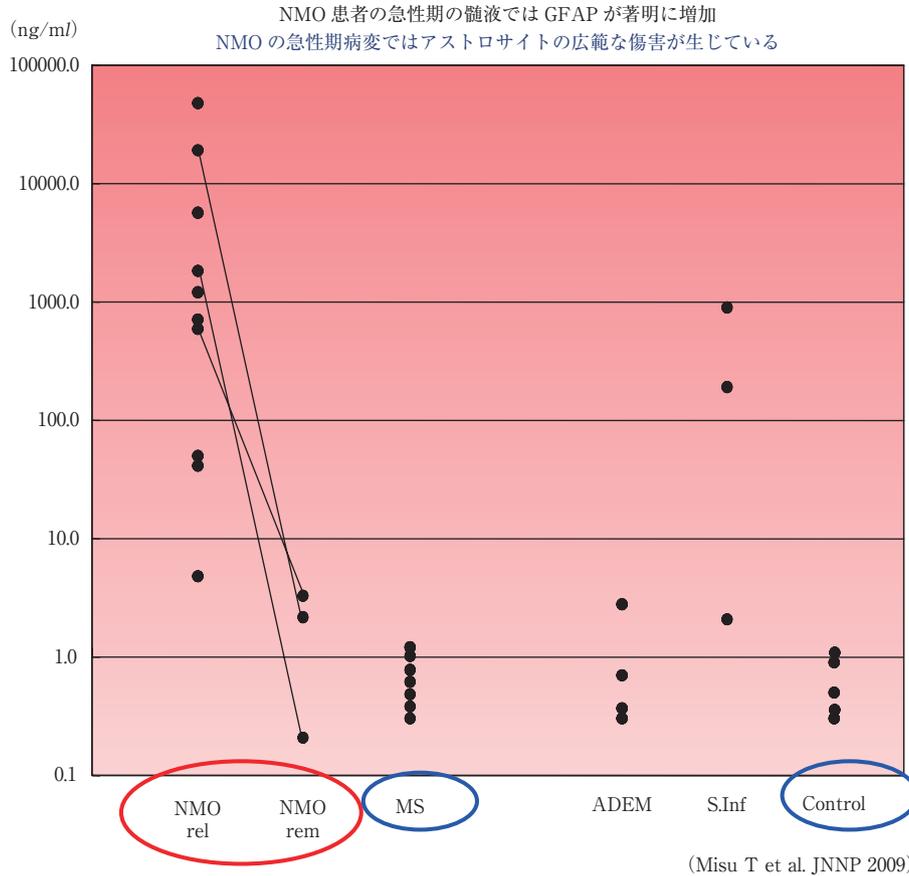


Fig. 7 NMO 患者の急性期の髄液においては著明な GFAP の上昇が認められ、これは副腎皮質ステロイドパルス治療により急速に正常化する。MS や対照神経疾患においてはほとんど上昇がみられない。これらのことは、NMO においてはアストロサイトの傷害が広範囲に起こっていることを示唆している。(rel: relapse, rem: remission, S.Inf: spinal cord infarction)

10,000~100,000ng/ml の高値を示し、決定的な違いを示した (Fig. 7)<sup>10)</sup>。また副腎皮質ステロイドパルス療法にてこの CSF の高い GFAP 値も急速に正常化することを明らかにした。このことは NMO の急性期には広範囲な astrocyte の傷害ないし変性がおこっているものと考えられる。

この astrocyte 傷害の機序であるが、NMO 患者においては AQP4 抗体は血清中にみとめられているので血液脳関門を越えて astrocyte へ作用する必要があるものと考えられる。実際、この考えを示唆する貴重な一症例を経験している。この一例の NMO の症例では NMO の初発となった脊髄炎の発症以前の約 10 年間にわたって無症状でありながら抗 AQP4 抗体が陽性であったことを確認している。即ち、約 10 年にわたり asymptomatic AQP4 seropositive であった症例を経験している。この例から血清 AQP4 抗体のみでは NMO、少なくとも中枢神経症状はおこさないことを示唆している。NMO のように視神経炎や脊髄炎をひきおこすためには血液・脳関門が傷害されることが必要ではないかと考えられる。

現在、培養レベルや動物実験レベルで NMO の astrocyte 傷害を主とした病変形成機序の解明研究がおこなわれている。また、Lassmann らとの共同研究では EAE の感作リンパ

球受動免疫の際に AQP4 抗体を加えると、ヒトの NMO 病変と類似の astrocyte 傷害病変が作成されることが明らかにされつつある。現在の更なる根元的な疑問は「何時、どのようにして AQP4 抗体が患者において作られるかであり、また何故に中枢神経に病変が作られるのに AQP4 抗原が存在している筋肉、腎臓、腸などには病変が生じないのか？」の疑問にも将来的に答えていかななくてはならない。

それに加えて NMO の治療法開発の研究も重要である。現状では経験的な知見から NMO の急性期においては副腎皮質ステロイドパルス療法や血漿交換療法が有用であることが知られており、再発の抑制には低用量の副腎皮質ステロイド経口投与が推奨されている。しかし、MS の再発抑制に有用であるインターフェロン β に関しては、その有用性が明らかでないのが現状であり、一部では再発を憎悪したりする可能性の報告もある。今後は NMO の再発予防などの治療法の開発に関しては、新たな疾患概念のもとに MS から切り離して NMO としての新規の治療薬開発の研究が必要である。

## おわりに

MSの診断が主にMRI検査にてなされるようになり、診断の精度と簡便さが高まってきたが、今もって診断の骨子は「中枢神経系における空間的および時間的多発性」であり、MSの病因は今もって不明である。本講演では日本にてMSの存在が認識がされ始めた頃、視神経と脊髄に病変主座をおき再発するものをMSと考えOSMSと診断してきたものが、実は欧米におけるNMOと同一疾患であったことを述べ、更に、より根本的な問題である「NMO/OSMSはMSの疾患スペクトラムではなく、異なった病態の疾患である」ことを私共の研究結果を示しながら論じた。すなわち、MSは脱髄がprimaryにおこる疾患であるが、NMO/OSMSは抗AQP4抗体を介してastrocyte傷害が主要病態であり、脱髄をふくめた組織変化はsecondaryにおこるものと考えられる。

今後は、astrocyte傷害を主体とする新たな疾患概念としてNMOをとらえ、NMOの疫学、臨床、病理、検査所見、治療などを整理検討していくことが望まれる。とくに治療に関してはMSと共通する部分もあるが、明確にNMOを独立した疾患対象としての治療法開発が求められる。

謝辞：私の恩師である黒岩義五郎先生は「還暦記念の写真集」のなかで、沖中重雄先生方に対してこのようなことを述べられている。「良き師に恵まれることは、学問の内容より大切である。」私もまったく同感である。「良き師、先輩、研究仲間に恵まれることがもっとも大切なことであり」以下の方々から謝辞を申し上げます。

藤原一男 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 教授  
 中島一郎 東北大学病院神経内科 講師  
 三須建郎 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 助教  
 高橋利幸 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 研究生(米沢病院神経内科 医師)  
 高野里菜 東北大学大学院医学系研究科 博士課程4年  
 鈴木千尋 東北大学大学院医学系研究科 博士課程3年  
 西山修平 東北大学大学院医学系研究科 博士課程3年  
 高井良樹 東北大学大学院医学系研究科 博士課程2年  
 佐藤 滋 (財) 広南会広南病院神経内科 医長  
 黒田 宙 東北大学病院高度救急救命センター 助教  
 宮沢イザベル 医師  
 藤盛寿一 (独) 国立病院機構宮城病院神経内科 医師  
 成川孝一 (独) 国立病院機構仙台医療センター神経内科 医師  
 中村正史 (社) 全国社会保険協会連合会東北厚生年金病院神経

内科 医長

柿田明美 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター脳疾患標本資源解析学 准教授

高橋 均 新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学 教授

今野秀彦 西多賀病院

遠藤 実 東北厚生年金病院 副院長

H. Lassmann ウィーン大学神経病理学 教授

## 文 献

- 1) 糸山泰人：変りつつある疾患の概念—視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)と視神経炎(NMO)—。Annual Review 神経, 2008, pp 238—245
- 2) Compson A, Lassmann H, McDonald I: The story of multiple sclerosis. In McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th ed, ed by Compson A, Churchill Livingstone Elsevier, 2006, pp 1—68
- 3) Itoyama Y, Sternberger N, Webster H deF, et al: Immunocytochemical observations on the distribution of myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 1980; 7: 167—177
- 4) Itoyama Y, Webster H deF, Sternberger N, et al: Distribution of papovavirus, myelin-associated glycoprotein, and myelin basic protein in progressive multifocal leukoencephalopathy lesions. Ann Neurol 1982; 11: 396—407
- 5) Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, et al: Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: an MRI study. J Neurol 2008; 255: 163—170
- 6) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 364: 2106—2112
- 7) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med 2005; 202: 473—477
- 8) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al: Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. Brain 2007; 130: 1235—1243
- 9) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Brain 2007; 130: 1224—1234
- 10) Misu T, Takano R, Fujihara K, et al: Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 575—577

## Abstract

### What I have learned and accomplished through research on multiple sclerosis (MS)

Yasuto Itoyama, M.D.

Department of Neurology, Tohoku University

Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS). This disease is characterized by so-called “multiplicity in time and space in the CNS”. Although the pathomechanisms of MS have been extensively studied for a long time, the etiology is still unknown. It has been pointed out that the prevalence rate of MS is very low, and that the optic spinal form of MS (OSMS), which mainly affects the optic nerves and spinal cord, is common in Japan. There has been a long controversy as to the differences between OSMS and neuromyelitis optica (NMO), and whether NMO or OSMS is a subtype of multiple sclerosis (MS) or a distinct disease. Recently, a highly disease specific autoantibody, NMO-IgG, was found in the sera of patients with NMO as well as OSMS. However, this antibody was not detected in the sera of MS patients. Therefore, we conclude that OSMS is the same as NMO, and speculate that NMO/OSMS may be a distinct disease from MS. Many investigations have revealed several differences clinically and pathologically between MS and NMO/OSMS. The following features such as female predominance, no brain lesions and longitudinally extended spinal cord lesions by MRI study and neuropathologically necrotic or cavitory lesions are commonly seen in NMO/OSMS. The most recent and important discovery that NMO-IgG reacts specifically with aquaporin 4 (AQP4), which is a water channel localized in astrocytes, opened new avenues for understanding the pathogenesis of NMO/OSMS. We immunocytochemically studied the expression of AQP4 in lesions of postmortem NMO/OSMS, and found that AQP4 was completely lost in the acute lesions. In addition, an astrocytic marker, GFAP, was also lost in the NMO/OSMS lesions. However, the myelin basic protein-stained fibers were relatively preserved. These immunocytochemical features are in contrast to those of MS. In MS, there was no loss of either AQP4 or GFAP expression in the lesions. Moreover, the values of GFAP were markedly increased in CSF from patients with NMO/OSMS in the acute phase but were never increased in patients with MS. These results strongly suggest that astrocytic impairment associated with AQP4 antibody may be mainly involved in NMO, and that the pathogenesis of NMO is distinct from MS, which is primarily a demyelinating disease.

(Clin Neurol, 49: 699—707, 2009)

**Key words:** multiple sclerosis (MS), optic spinal form of MS (OSMS), neuromyelitis optica (NMO), NMO-IgG, aquaporin-4 (AQP4), astrocytopathy

---