

<シンポジウム 8—2>Neuromyelitis Optica (NMO)

Pathology of NMO

三須 建郎

(臨床神経, 49 : 896—899, 2009)

Key words : neuromyelitis optica, multiple sclerosis, aquaporin 4, GFAP, astrocytopathy

はじめに

視神経脊髄炎 Neuromyelitis optica (NMO) は視神経と脊髄を病変の主座とする急性の炎症性疾患である。その特異な臨床像から古典的 MS との相違が議論されてきたが^{1)~3)}、近年アクアポリン 4 (AQP4) に対する自己抗体が発見されるにいたった⁴⁾。われわれの検討では、NMO の剖検脊髄病変における免疫組織学的検討では、本来 AQP4 の豊富な脊髄灰白質や白質の血管周囲の病変において AQP4 は欠落し、同部位でアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) も低下または欠落していたが、一方 AQP4 および GFAP の欠落とは対比的にミエリンの染色性は比較的保たれること、また多発性硬化症 (MS) の脱髄病変においては AQP4・GFAP ともにむしろ亢進することを報告し、NMO 病変は MS の脱髄病変とはことなつたアストロサイト障害に起因する病態を有することを明らかにした⁵⁾⁶⁾。近年 NMO は、特異的に検出される AQP4 抗体や、その主たる発現細胞であるアストロサイトの障害に関連した、MS とはことなる新たな疾患概念として急速に発展し、アストロサイトに対する自己免疫疾患として認識されつつある。本稿では、私共のおこなってきた NMO の病理学的研究を通して解ってきた、その疾患概念について述べることにする。

血管変化と液性因子の沈着

NMO は MS と比較して壊死性変化が強く灰白質をふくむような広大な病変が特徴である (Table 1)。また、NMO 病変においては、全例において肥厚化・硝子化した血管変化、増生する小血管が多数みとめられ、とくに急性期病変において血管壁に免疫グロブリンおよび補体の沈着が観察されるが (Table 1)、MS ではそれらの血管性変化をみとめない⁷⁾。これらは、血管周囲において液性免疫を中心とする炎症が関連する事、壊死性変化を有する疾患である事を示唆している。

NMO における AQP4/GFAP の欠落と二次性脱髄 ～MS との相違

NMO の病変においては、活性化補体 (C9neo) の沈着する拡張した血管周囲で AQP4 は欠落し、同部位では GFAP の染色も低下あるいは消失していた⁵⁾ (Fig. 1)。さらに興味深いことには急性期 NMO 病巣では AQP4 の欠落に比較して、髓鞘蛋白であるミエリン塩基性蛋白 (MBP) の免疫染色性は保たれていた。とくに、血管周囲に著明な単核球や好中球の浸潤をともない比較的マクロファージの浸潤が少ない早期炎症性病変 (n=22) のうち、7 割以上の病巣では AQP4 や GFAP の染色性は完全に欠落していたが MBP は保たれる傾向をみとめた⁶⁾ (Table 1)。一方、一般に急性期と考えられる病巣に広範なマクロファージの浸潤をともなう活動性脱髄性病変では、概してすでに組織の脱落は進んでおり AQP4 は一貫して欠落するものの、GFAP や MBP の免疫染色性の程度は様々であり、グリオシスや脱髄が heterogeneous におこると思われる病期であった⁶⁾。この意味するところは、脱髄が顕著におこる時期にはすでに本質的な病態の一部は過ぎていと推察される。一方、古典的 MS の病変においては、MS 病巣では明瞭にミエリンの免疫染色性の脱落をみとめるが、AQP4/GFAP は反応性アストロサイトとともに発現が亢進しており、脱髄にグリオシスをともなう従来の MS の特徴を有し、NMO とはまったく逆のパターンを示していた⁶⁾。これらの結果から、NMO の病巣においては、AQP4 に対する自己抗体によって、アストロサイトの障害が脱髄に先行して生じている可能性が高いと推察された。

病期による免疫染色性の特徴～早期病変は AQP4 >GFAP >MBP

典型的な早期炎症性病変においては、AQP4、GFAP、MBP の 3 者のそれぞれの染色が脱落する領域の比較では、AQP4 がもっとも広範に脱落しており、脊髄病変の中心部から脊髄周囲の未だ壊死にいたらない早期血管周囲の欠落領域まで広く脱落していた⁶⁾ (Fig. 1)。また、GFAP の脱落領域は AQP4 と比較して、概して同様かより狭い傾向があり、AQP4

Table 1 視神経脊髄炎 (NMO) 病変の病期分類とその特徴

病期分類	組織の特徴	AQP4/GFAP/MBP のパターン	液性因子	活動性脱髄	炎症細胞浸潤
急性炎症性	中心部の脱落・浮腫 髄鞘・軸索の保存	AQP4/GFAP の脱落 (比較的 MBP の保存)	+++	+	++ ^{注1)} (とくに血管周囲)
活動期脱髄性	組織の粗鬆化 髄鞘・軸索の障害	AQP4/MBP/GFAP の脱落 (脱髄・グリオシスの程度様々)	+	+++	+++ ^{注2)} (病変のびまん性)
慢性活動性	のう胞状壊死・空洞形成	AQP4/MBP/GFAP の脱落 (一部でグリオシス)	-	±	+
慢性非活動性	組織脱落・空洞形成	AQP4/MBP/GFAP の脱落 (完全な脱髄・一部でグリオシス)	-	-	±

液性因子 = 補体, 免疫グロブリン (IgG, IgM) の血管周囲 (Rossette-pattern & rim-pattern) の沈着
活動性脱髄 = KB 染色による Myelin 含有マクロファージ

注1) 血管周囲のリンパ球, 好中球, 好酸球の浸潤 (Perivascular cuffing) が主体

注2) 広範なリンパ球とマクロファージの浸潤 (とくに泡沫状, Myelin-laden) が主体

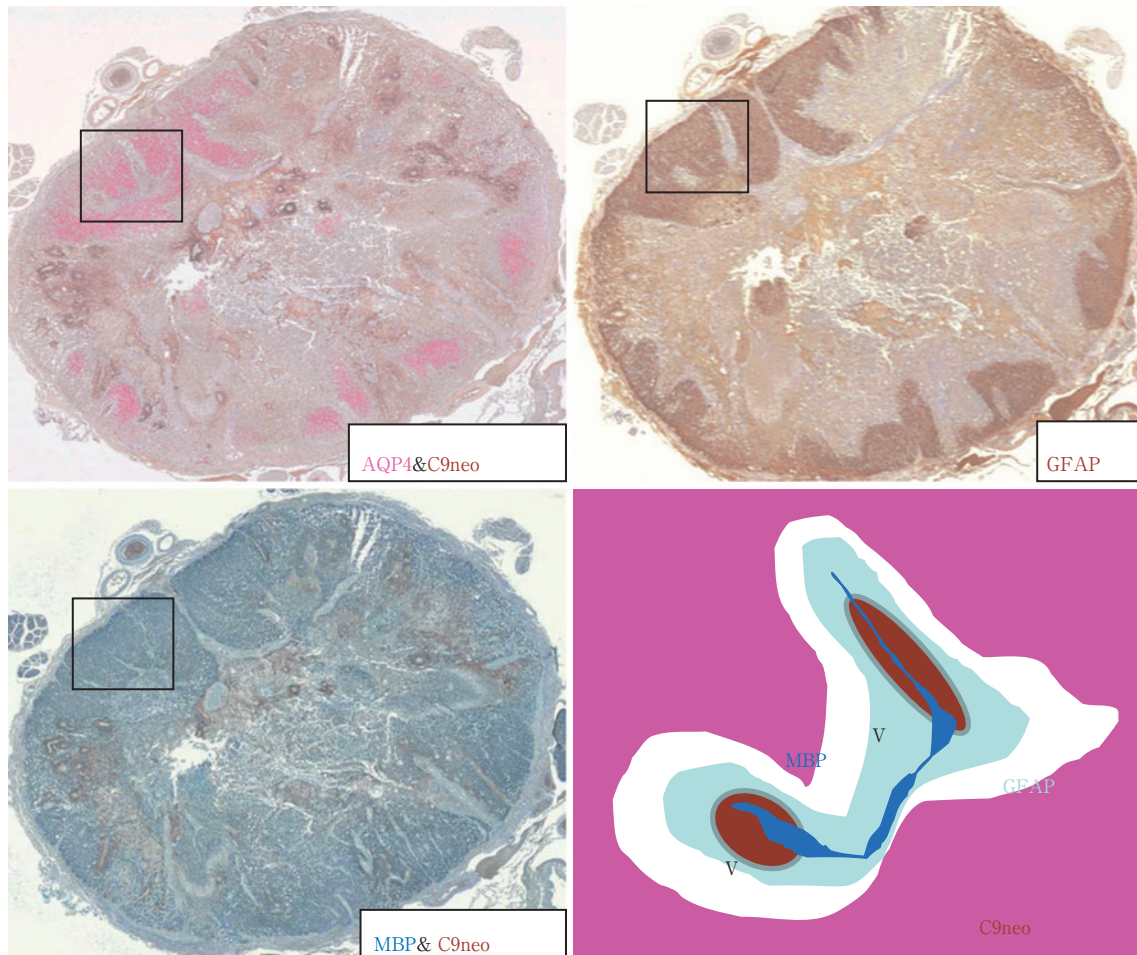


Fig. 1 NMO の急性炎症性脊髄病変における AQP4, GFAP および MBP の発現

(左上図) 早期の急性炎症性 NMO 病変では, 脊髓中心部には組織の壊死性脱落がみとめられるが病変周囲では既に壊死の進行は少ない. いちじるしい C9neo の沈着 (茶色) が病変中心部の拡張した血管や周辺部の放射状に走る多数の血管にみとめられ, その周辺領域は AQP4 (ピンク) が完全に欠落している.

(右上図) GFAP は病変部では発現は低下または消失し, 周辺領域で GFAP は強陽性を示す. 病変部位でのアストロサイトの脱落と, AQP4 脱落病変周囲の反応性グリオシスを示唆する.

(左下図) MBP (青色) は, とくに脊髓中心部で軽度低下するが, 全体的に染色性が保たれる傾向である. 補体 C9neo (茶色) の沈着する血管周囲, AQP4・GFAP の脱落部位も, 完全に保たれていた.

(右下図) 脊髓辺縁 (□選択部分) では壊死・脱髄もなく, 放射状に伸びる補体 (C9neo) 陽性の血管周囲で, AQP4 (ピンク) の脱落はもっとも広く, GFAP の脱落 (水色) もみとめられたが, MBP の脱落 (青色) は血管周囲に非常に限定的にみとめられるのみであった.

同様に脊髄病変の中心部から血管周囲まで脱落が確認された⁶⁾。一方、MBPは総じて比較的保たれる傾向がみとめられた。これらの染色性の違いは、髄鞘の最内層にあるMAGと普遍的にあるMBPの染色性の違いから遠位型の髄鞘脱落機序を示した糸山らの報告と同様⁸⁾、よりAQP4が脱落するのがより早く、アストロサイト(GFAP)、髄鞘(MBP)の脱落が遅延性に脱落していることを示唆する所見と考えている。しかし、慢性期の壊死巣ではむしろMBPの脱落は完全な脱落でより広範であるのに対してGFAPは壊死を反映した不均一な染色性が部分的にみとめられるのみであり、概して慢性期病変における脱落病変において3者の脱落領域には大差がない。NMO病変におけるAQP4の脱落は、病理学的な判断材料としてはより普遍的で確からしい所見とはいえるが、病期や液性因子などのNMOの特徴的所見の検討なしに3者の染色パターンの有無のみで病態を推察することには限界があるともいえる。

グリア限界膜の破綻とNMO病変の拡大機序

NMOは、脊髄の数椎体以上におよぶ長い脊髄病変や、視床から大脳白質に両側性に広がるような血管性浮腫を特徴とする病変が生じることが知られ⁹⁾、MS病巣との大きな違いと考えられている。しかし、なぜNMO病変がそのような広がりを持つのかは不明である。われわれはNMOの脊髄病変においては、グリア限界膜の破綻にともない、末梢性の髄鞘Schwann細胞による再髄鞘化が生じること、再髄鞘化する領域はAQP4やGFAPがない領域である事を報告した⁶⁾。AQP4抗体が沈着する領域は、血管周囲のグリア限界膜であることが示唆されており、AQP4抗体によって血液脳関門が破綻する事が、その後の血管性浮腫や二次性炎症を惹起する事に繋がる事が示唆されている。また、本来アストロサイトによる血管足によって血管周囲はAQP4が極性を持って発現し豊富であるが、早期NMO病変においては血管周囲にAQP4の欠落が観察されること、病変周囲には反応性グリオシスとともにAQP4の発現亢進をともなうことが病理学的特徴であり、初期の炎症によって周囲に標的抗原が多く発現する事による二次的なAQP4抗体による炎症がおこるとも推察される。

おわりに

AQP4抗体の発見により、中枢神経系におけるアストロサイトに起因した疾患の病態が徐々に理解されつつある。早期の浮腫、脱髄から、広範な壊死を生じる特徴的な病態をとまない、水チャンネルであるアクアポリン4およびアストロサイトの機能障害、細胞障害に関連する特異な病態と考えられる。今後、疾患の病態モデルなどをもちいた詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805—815
- 2) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al: Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002; 125: 2460—2468
- 3) Itoyama Y: [Changing concepts of optic-spinal multiple sclerosis (OSMS)]. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; 47: 783—786
- 4) 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
- 5) Misu T, Fujihara K, Nakamura M, et al: Loss of aquaporin-4 in active perivascular lesions in neuromyelitis optica: a case report. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 269—275
- 6) 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
- 7) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450—1461
- 8) Itoyama Y, Sternberger NH, Webster HD, 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
- 9) 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

Abstract**Pathology of neuromyelitis optica**

Tatsuro Misu, M.D.

Departments of Neurology and Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine

Understanding of the pathogenesis of neuromyelitis optica (NMO) is rapidly growing. In our immunohistochemical studies from 2006, the loss of AQP4 was evident in about 90% of NMO lesions, especially in perivascular areas of acute inflammatory lesions where immunoglobulins and complements were deposited. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) was also weak or lost in those lesions. In contrast, myelin basic protein (MBP)-stained myelinated fibers were relatively preserved in those lesions where AQP4 was completely lost. In contrast to NMO lesions, AQP4 and GFAP were preserved or increased in demyelinating MS lesions. The loss of AQP4 in acute inflammatory lesions was evident in the largest areas compared with GFAP or MBP, which probably suggested the primary loss of AQP4 on astrocytes and the secondarily demyelination. In contrast, the immunostaining patterns in more chronic lesions of NMO mostly lacked AQP4 but were necrotic heterogeneously with demyelination and gliosis, or completely burn-out. Swelling and regressive changes of astrocytes were easily evident. In addition, the lesions lacking AQP4 was appeared by passive-transferred Lewis rats with human purified IgG from NMO patients. Accordingly, these evidences strongly suggest its humoral autoimmune astrocytopathy in the pathomechanism of NMO.

(Clin Neurol, 49: 896—899, 2009)

Key words: neuromyelitis optica, multiple sclerosis, aquaporin 4, GFAP, astrocyte
