

Humoral and cellular immune responses in neuromyelitis optica

河内 泉

(臨床神経 2010;50:873-874)

Key words : 視神経脊髄炎, アクアポリン4水チャネル, 液性免疫機構, 細胞性免疫機構

視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) は、長い間、多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) との異同が論じられてきた中枢神経系脱髄疾患である。近年、アクアポリン4水チャネル (AQP4) を標的とする疾患特異的自己抗体 NMO-IgG が発見され、NMO は、MS とは異なるスペクトラムの自己免疫疾患であると認識されはじめている¹⁾²⁾。

この新規に発見された自己抗体 NMO-IgG は、単に NMO の特異的診断マーカーとしての意義にとどまらず、自身が積極的にエフェクターアームとして働き、NMO の中枢神経病理を形成する可能性が報告されている。第一に、NMO により引き起こされた視神経炎、脊髄炎の中枢神経病理には、免疫グロブリンと補体の沈着、血管の器質化とともに、アストロサイトにおける AQP4 分子の広範な発現消失を認めることから (pattern specific loss of AQP4)^{3)~5)}、「NMO は、NMO-IgG と補体といった液性免疫機構がアストロサイトフットプロセスに存在する AQP4 分子を標的とすることで炎症性脱髄を引き起こすアストロサイトパチーである」ことが明らかにされた。第二に、NMO に特徴的な pattern specific loss of AQP4 という病理学的特徴は、視神経炎を伴わない脊髄炎のみの limited form of NMO においても認めることから⁵⁾、「NMO における液性免疫機構は、NMO の早期・晩期の別なく、全経過を通じて homogeneous な様式で、病態機序の鍵を握る重要な分子である」ことが明らかにされた。以上の病理学的解析から、早期の盛んな炎症相がしだいに減衰し、神経変性病態へシフトする heterogeneous two-stage disease の様相を呈する MS⁶⁾、NMO とは根本的に異質なスペクトラムにあることが示唆された。

一方で、NMO-IgG の発見以降、新たな問題にも直面している。1) 視神経炎と長椎体にわたる脊髄炎という特徴的な NMO の病変分布は、生体内の AQP4 分子の発現分布に完全に一致していない。なぜ AQP4 分子が豊富に発現している大脳皮質と小脳、腸管、腎臓には NMO の炎症性病変が引き起こされないのだろうか。2) MS の治療薬である interferon (IFN)- β 療法が NMO 病態を悪化させる、もしくは無効である可能性が提起されている。NMO の発症基盤にある免疫病態は MS とどのような点で異なるのだろうか。3) NMO 発症の 10 年前から血清中の NMO-IgG が陽性となる症例が存在する⁷⁾。NMO-IgG だけでは NMO の発症を誘導すること

ができない事実をどのように理解したらよいのか。これらはいずれも、NMO-IgG という液性因子を解析するだけでは解決が困難な問題である。したがって、NMO の免疫病態、すなわち「発症を惹起する免疫寛容破綻と自己免疫応答の増幅」への理解を深め、自己抗体産生の上流に存在する免疫学的病因を解明することは意義深い。

一般に、B 細胞、形質細胞において抗体産生を維持するには、CD4T 細胞が重要な役割を果たす。また中枢神経外で産生された NMO-IgG 分子が中枢神経内に到達するためには活性化リンパ球による脳血管関門の修飾が有効である。そこで、NMO の中枢神経病理においてリンパ球の動態を解析したところ、NMO の脊髄病変近傍の髄膜には、T 細胞、B 細胞、MHC class II 陽性細胞の盛んな増生が存在し、髄液では IL-6、IL-1 β の上昇を認め、炎症性サイトカインが NMO 病態へ深く関与している可能性が推測された⁵⁾。ミエリン塩基性蛋白特異的 T 細胞を移入したラット実験的自己免疫性脳脊髄炎動物モデル (EAE) と、ヒト NMO の病理所見を比較検討すると、「T 細胞は軟髄膜の血管から血管外へ通り抜け、その場で抗原提示細胞と出会い、活性化 T 細胞となって、炎症性分子を産生し、脳実質内に浸潤し、炎症性脱髄病巣を形成する⁸⁾」という intravital two-photon imaging 法を使って得られた EAE の観察結果は、「炎症細胞浸潤が盛んな髄膜と近接した炎症性脊髄病変が存在する」という NMO の病理学的観察と、病変分布形式や炎症細胞浸潤形式において酷似している。また AQP4 の発現が豊富な脊髄表面の glia limitans と radial vessel 沿いに、リンパ球集積部位が近接している事実は、同部位でなんらかの抗原を提示した抗原提示細胞にリンパ球が刺激を受けている可能性が考えられる。以上から、NMO では血管器質化と免疫グロブリン・補体沈着、AQP4 発現消失に代表される液性免疫機構の他に、髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

NMO に特異的なマーカーである NMO-IgG の発見は中枢神経系脱髄疾患の診療にパラダイムシフトをもたらし、NMO と MS の診断精度が飛躍的に上昇した。一方で、いまだ未解決の様々な問題を解決するには、NMO-IgG のエフェクター機能に注目するだけでなく、細胞性免疫、自然免疫機構の側面から NMO を理解する必要がある。NMO-IgG の上流に存在する免疫病態の理解が深まれば、NMO に特有の新規免疫分子

を解明できるとともに、特異的な新規標的療法の実現性も高くなることが予想される。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) 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.
- 3) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:1194-1205.
- 4) 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.
- 5) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
- 6) Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001;2:762-764.
- 7) Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 2009;72:1960-1961.
- 8) Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009;462:94-98.

Abstract

Humoral and cellular immune responses in neuromyelitis optica

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory and demyelinating syndrome characterized by severe attacks of myelitis and optic neuritis. A crucial role for humoral immunity in the NMO pathogenesis has been suggested by the detection of a highly specific serum autoantibody NMO immunoglobulin G that binds to aquaporin-4 (AQP4) water channels, and the pronounced deposition of immunoglobulins colocalizing with products of complement activation in a vasculocentric pattern around thickened hyalinized blood vessels in NMO lesions. Moreover, we have recently demonstrated that levels of several cytokines such as interleukin (IL)-6 and IL-1 β are increased in the cerebrospinal fluid of NMO patients, and the peripheral white matter-demyelinating cord lesions of NMO were accompanied by infiltration of lymphocytes in the leptomeningeal membrane. These cellular elements in patients with NMO might aid B cells and plasma cells in AQP4 antibody production, and break the blood-brain barrier due to the access of AQP4 antibodies to the extracellular domain of AQP4 at the astrocytic foot process.

(*Clin Neurol* 2010;50:873-874)

Key words: Neuromyelitis optica, water channel aquaporin-4, humoral immunity, cellular immunity