

第 55 回日本神経学会学術大会 (2014 年)
大会長講演

私の Keep Pioneering : 神経科学と免疫科学の統合による 神経難病のパラダイムシフトをめざして

吉良 潤一¹⁾

要旨：日本初の独立した神経内科を九州大学に設立した黒岩義五郎先生のコットーは、Keep Pioneering だった。私は 1980 年に黒岩先生のもとで多発性硬化症研究を始めた。この間、神経科学と免疫科学は驚異的な進歩を遂げ、神経系と免疫系との間の密接な関連性がみいだされ、両者を統合する神経免疫学という新しい学問領域が形成された。神経科学と免疫科学の最先端のコア部分を絶えず取り込み統合していくことで、神経難病の新たなパラダイムシフトが生まれ、未来の医療が拓かれると期待したい。他方、根治療法のない神経難病患者に対しては、1998 年に全国に先駆け難病コーディネータを配置した福岡県重症神経難病ネットワークを立ち上げ、重症神経難病患者の長期・短期レスパイト入院先の確保と療養相談にあたってきた。Keep Pioneering は、明日の医学を切り拓く研究にとどまらない。今いる難病患者へのケアにも取り組み、社会に対して責任を果たす神経内科をめざすことが望まれる。

(臨床神経 2014;54:939-946)

Key words : 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, アトピー性脊髄炎, T 細胞, グリア, コネキシン

はじめに

神経難病は、病態機序が解明されておらず、根治的な治療法がないため、患者は一度罹患すると終生重篤な後遺症に悩まされ、身体的負担や経済的負担がきわめて大きい。なかでも多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、代表的な神経難病であり、若年成人を侵すもののなかではもっとも多い。世界中では患者数は 250 万人以上に達し、先進諸国では増加の一途を辿っている。過去 4 回の我が国の全国臨床疫学調査でも、MS 患者数が急増していることが示されている。MS 患者は就学、就労、結婚、妊娠・出産などに際して大きな困難に直面する。そのため社会全体としての支援が強く望まれている。Charcot により本症の疾患概念が確立して以来、100 年を超える歳月が流れたが、いまだに本症の原因は不明であるばかりか、特異性の高い診断マーカーすらみつかっていない。近年、MS は大きな注目を集めている。それは再発や障害の進行を有意に減らす disease-modifying drug (DMD) の出現によるところが大きい。本稿では、MS を中心にわが国での最近の研究成果と課題を概説し、併せて MS の臨床研究の過程で、それとはことなる病態として私たちがみいだしたアトピー性脊髄炎についても最近の研究成果を紹介したい。

多発性硬化症

(A) 疾患概念

MS は、中枢神経白質を侵す非化膿性脱髄性炎症である。血管周囲性にリンパ球やマクロファージの浸潤がみられるため脱髄は炎症機転によるとされる。中枢神経のみが障害され末梢神経は障害されないことから、中枢神経髄鞘抗原を標的とした自己免疫疾患と推定されているが、責任自己抗原は確定しておらず、真の病因は不明といわざるをえない。本症では、いったん発症すると中枢神経髄鞘に対する自己反応性 T 細胞や自己抗体産生 B 細胞が存続するため、終生にわたり上気道感染などの様々な誘因にひき続いて、あるいは誘因なしに再発を生じえる。MS では、IFN γ を産生する Th1 細胞、IL17 を産生する Th17 細胞の活性が亢進し、免疫調節する調節性 T 細胞の活性が低下することが示されている¹⁾²⁾。したがって、Th1/Th17 細胞が自己免疫機序により中枢神経に炎症を惹起すると考えられている。

臨床的には中枢神経白質の障害に基づく症候が、再発と寛解をくりかえし(時間的多発という)、中枢神経系の様々な部位が侵されるため、侵された部位により多彩な臨床症候を呈する(空間的多発という)。したがって、MS は脱髄にともなう症候が、時間的、空間的に多発するのが大きな特徴といえ、それが診断の重要な根拠となる。病初期の再発寛解期には、比較的軸索が残存し急性炎症が終息すると再髄鞘化がおこる

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

(受付日 : 2014 年 5 月 22 日)

ので、障害は多かれ少なかれ回復することが多い。しかし、再発を反復するうちにオリゴデンドログリアも軸索も失われ、後遺症がしだいに蓄積し、ついには明瞭な再発なく徐々に障害が進行するようになる（二次性進行型という）。MSの約10%では、病初期から再発なく徐々に障害が進行する（一次性進行型という）。MSの障害の程度は、再発期よりもむしろ進行期に決定されることが欧米の疫学調査により示されている。二次性進行期は、Kurtzkeの総合障害度で評価すると、3段階という早い時期（補助装具なしに歩けるレベル）から始まることが多いことが欧米白人では示されている。

(B) 臨床疫学と疾患動向

MSの有病率は人種差が大きく、欧米白人では10万人あたり50~100人程度の有病率であるのに対し、アジア人では10万人あたり1~10人程度に過ぎない³⁾。同一人種であっても緯度により有病率はことなり、高緯度であるほど有病率は高くなる。男女比は、1対2~4で、若年女性に多く、平均発病年齢は約30歳である。

欧米白人のMSは、大脳、小脳もふくめて中枢神経の様々な部位が侵される古典型（通常型）（conventional MSあるいはclassical MS; CMS）を呈するが、アジア人種では視神経と脊髄が選択的かつ高度に侵される視神経脊髄型（optico-spinal MS; OSMS）が比較的多くみられる（日本人では10~30%）³⁾。視神経と脊髄を同時に侵すDevic病（視神経脊髄炎）（neuromyelitis optica; NMO）に特異的な自己抗体である抗aquaporin-4（AQP4）抗体が発見され、OSMSでも20から60%程度で抗AQP4抗体がみだされたことから、OSMSは再発性NMOと同じであるとみなされるようになった⁴⁾⁵⁾。我が国でも1972

年以来過去4回にわたって実施された全国臨床疫学調査結果によれば、2004年までの約30年で患者数は約4倍に増加し、とくに女性で増加は顕著である⁶⁾。2004年に全国での有病率は、10万人あたり7.7人とされている⁶⁾。ただし高緯度の北海道では、10万人あたり10人を超える高い有病率が報告されている⁷⁾。北緯37度以北の北日本では、若年世代でCMS、とりわけBarkhof基準を満たすような脳病巣の多いタイプの増加が顕著である⁶⁾。しかもMSの平均発症年齢が、1989年調査時点の30歳代前半から20歳代後半に若年化していることが示されている⁶⁾。その一方、全国的には、Barkhof基準を満たす脳病巣がなく、かつ3椎体を超える長大な脊髄病巣を有さないMRI lesion loadの少ないMSが44%とともとも多いことも報告されている（Fig. 1）⁸⁾。

(C) 遺伝因子

MSの疾患感受性は、特定のHLAクラスII遺伝子アリルともしっかりと相関している。欧米白人のMSでもっとも相関が強いHLA-DRB1*1501アリルは、日本人では主にCMSとの関連が報告されてきた³⁾。しかし、私たちの最近の研究では、日本人MSはHLA-DRB1*0405の頻度が有意に高い（Fig. 2）⁹⁾。HLA-DRB1*0405アリル保有者は、発症年齢が有意に若く、総合障害度が軽くProgression indexが低く、Barkhof基準を満たす脳病巣を持つ頻度も有意に低い（Fig. 3）⁹⁾。日本人ではとくに若年者でHLA-DRB1*0405を有する患者が増加してきている。一方、HLA-DRB1*0405を有さないMS患者では、HLA-DRB1*1501が疾患感受性遺伝子アリルとなっており、欧米白人のMSに似てBarkhof基準を満たす脳MRI病巣の頻度が高く、髄液oligoclonal IgG bandsの陽性率もHLA-DRB1*0405を

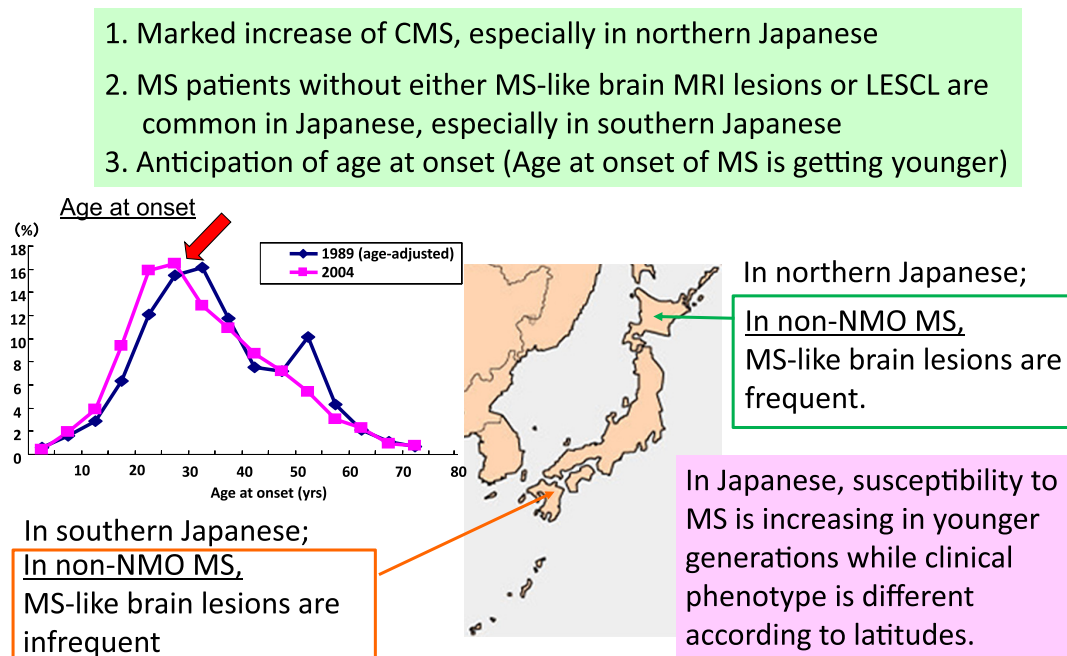


Fig. 1 Recent epidemiological trends of MS in Japanese, based on the results of four nationwide surveys of MS in Japan.

vs. HCs (n=365)	Locus	Allele	Positivity (%) (vs. HCs (%))	OR	p^{corr}	
MS (n=146)	DRB1	0405	44.5 (vs 26.7)	2.20	0.0026	1) Common resistant effects of HLA-DRB1*0901 2) Different susceptible genes between NMO/NMOSD & MS
	DRB1	0901	9.6 (vs 27.5)	0.28	0.0003	
	DPB1	0301	14.4 (vs 4.4)	3.69	0.0011	
	DPB1	0401	3.4 (vs 12.5)	0.25	0.0279	
NMO/NMOSD (n=116)	DRB1	0901	6.0 (vs 27.5)	0.17	<0.0001	
	DRB1	1602	6.9 (vs 0.8)	8.99	0.0215	
	DPB1	0501	81.9 (vs 65.4)	2.39	0.0124	

↓ Classified by presence or absence of AQP4 antibodies

vs. HCs (n=367)	Locus	Allele	OR	p^{corr}	
AQP4 Ab. (+) NMO/NMOSD (n=77)	DRB1	0901	0.18	0.0023	1) Susceptible effects of HLA-DPB1*0501 in NMO/NMOSD are derived only from AQP4 Ab (+) NMO/NMOSD population. 2) Resistant effects of HLA-DRB1*0901 are common regardless of AQP4 antibody positivity.
	DRB1	1602	12.13	0.0080	
	DPB1	0501	3.18	0.0074	
AQP4 Ab. (-) NMO/NMOSD (n=39)	DRB1	0901	0.14	0.0406	

Fig. 2 MHC class II allele frequencies in Japanese MS and NMO cases.

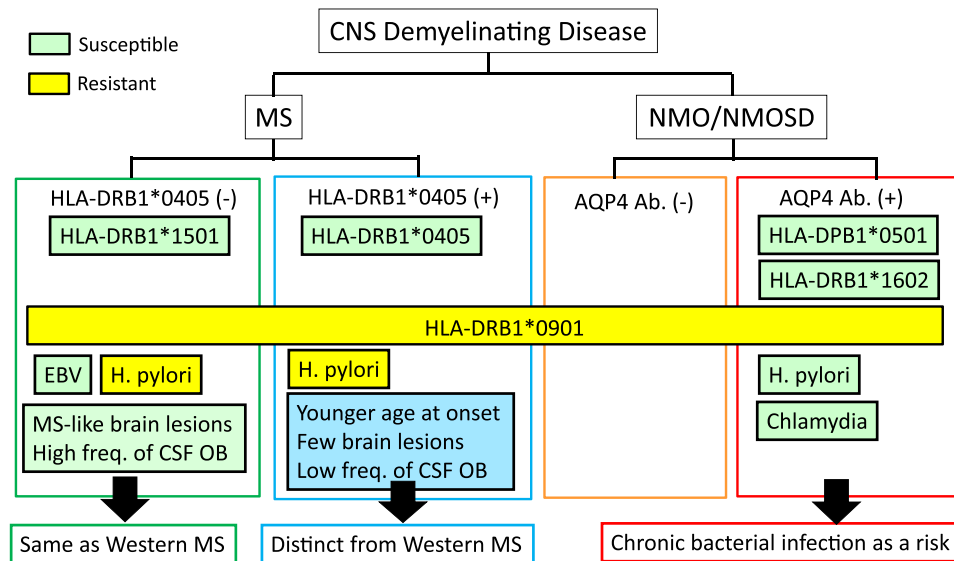


Fig. 3 Classification of idiopathic CNS demyelinating diseases in Japanese.

有する MS より有意に高いなど、欧米白人の MS に類似した特徴を示す⁹⁾。

欧米では、大規模な全ゲノム関連解析により、非 HLA 領域に 100 以上の疾患感受性遺伝子領域がみだされている。これらの大部分は、IL2 受容体や IL7 受容体など免疫関連分子であることから、MS の病態機序に免疫機構がかかわっていることは確実である。私たちは日本人でも欧米白人の GWAS でみだされた IL7 受容体 α 鎖や IL2 受容体 α 鎖の遺伝子多型が、MS の疾患感受性に寄与することを明らかにしている¹⁰⁾¹¹⁾。さらに日本人の全ゲノム関連解析により、欧米白人の 98 個の

MS リスク遺伝子の SNP の頻度 (MS Genetic Burden) が、日本人 MS では健常者より有意に高いことをみだしている (未発表)。これらのことは、日本人 MS でも欧米白人の MS と同様な免疫機序が働いていることを示唆する。

他方、抗 AQP4 抗体陽性 NMO は *HLA-DPB1*0501* と相関するが、抗 AQP4 抗体陰性 NMO では、このような相関はみられない (Fig. 3)¹²⁾。しかし、抗 AQP4 抗体陰性 MS、抗 AQP4 抗体陽性 NMO、抗 AQP4 抗体陰性 NMO で共通して、*HLA-DRB1*0901* アリルの頻度が有意に健常対照より低く、同アリルがこれらの病態に共通して疾患抵抗性遺伝子と考えられ

た⁹⁾¹²⁾。したがって、これらの病態では、疾患感受性 HLA クラス II アリルはことなる一方で、疾患抵抗性遺伝子アリルは、共通している。このことは、これらの疾患で疾患独自の機序と共通した機序との両者が作用していることを示唆する。

(D) 環境因子

欧米白人では、高緯度、ビタミン D 欠乏、Epstein-Barr ウイルス感染、喫煙が MS リスクとして報告されている。日本人でも高緯度ほど MS の有病率が高い点は、共通している³⁾。また日本人でも二次性進行型では血中ビタミン D が健常者より有意に低い¹³⁾。ビタミン D 値が低いほど障害が強いため、障害の進行に寄与している可能性も考えられる。最近、私たちは、上述の *HLA-DRB1*0405* を有さない欧米白人の MS に近いタイプの日本人 MS 患者では、Epstein-Barr ウイルスの感染率が健常対照より有意に高いことを明らかにした (Fig. 3)⁸⁾。つまり、この病型では欧米白人の MS と同様な病態機序が働いていることが示唆される。さらに *HLA-DRB1*0405* の有無にかかわらず、日本人 MS は *Helicobacter pylori* 感染率が同年代の健常者より有意に低いことも報告している¹²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。*Helicobacter pylori* は、胃粘膜バリアーの未発達な乳幼児期に感染するので、乳幼児期の衛生環境の指標となる。つまり、*Helicobacter pylori* 感染の低い衛生環境のよい状態で育った若年日本人では、MS のリスクが上昇することが示唆される。このことは、小児期の感染症への罹患の減少により、感染後の過剰な免疫系の反応をおさえる免疫制御系の発達が不十分となる結果、成人期に免疫制御系不全により自己免疫疾患もアレルギー疾患も頻度が増えるとする Hygiene hypothesis によく合致する。

(E) 免疫学的異常

MS の免疫機序は以下のように考えられている。末梢血リンパ組織で naïve T 細胞が樹状細胞から抗原提示され、IL2 と IFN γ の存在下で Th1 細胞に、IL6、IL23 の存在下で Th17 細胞に分化する。末梢で抗原提示を受けて活性化された Th1/Th17 細胞は、リンパ球に発現する VLA4 と血管内皮に発現する VCAM1 を介して血管に接着し、trans-endothelial に血管内皮を通過する。Endothelial basement membrane と glia limitans perivascularis (アストロサイトの足突起と parenchymal basement membrane で構成される) との間の血管周囲腔で末梢血由来の perivascular macrophage に再度抗原提示されて、glia limitans perivascularis を越えて中枢神経実質内に浸潤し、そこに長くどまることができるようになる。Th1 細胞は IFN γ 、Th17 細胞は IL17 を分泌して、下流の炎症性サイトカインの産生を亢進させ、マクロファージの浸潤やミクログリアの活性化をうながし脱髄や組織破壊をひきおこす。

私たちは、CMS で末梢血および CD4 陽性 T 細胞の細胞内サイトカイン産生パターンをしらべると、再発期には IFN- γ /IL-4 比が高く、Th1 シフトがみられる。OSMS/NMO では、末梢血では Th1 シフト、Tc1 シフトがみられるが、髄液では、IFN γ +IL-4-CD4+T (Th1) 細胞、IFN γ -IL-4+T (Th2) 細胞と

もに再発期に増加する¹⁶⁾¹⁷⁾。再発期の髄液上清中の微量のサイトカインを網羅的に測定すると、CMS では TNF α が上昇する一方 MCP1 や IL-5 などの Th2 型のサイトカインは減少している。これに対して、OSMS/NMO では IL-17、IL-8 などのサイトカイン増加がみられる¹⁷⁾。これは抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず OSMS/NMO では共通してみられる¹⁸⁾¹⁹⁾。髄液 IL-17 や IL-8 は脊髄病巣の長さや障害度と有意な正の相関を示す¹⁷⁾。また、抗 AQP4 抗体陰性 CMS でも抗 AQP4 抗体陽性 OSMS/NMO でも、末梢血 T 細胞は種々の髄鞘蛋白抗原の複数のエピトープに反応する²⁰⁾²¹⁾。一方、健常者の T 細胞は限られたエピトープにしか反応しない。このことから、CMS でも OSMS/NMO でも末梢血 T 細胞は髄鞘蛋白抗原に *in vivo* で感作されていることがわかる。したがって、CMS は臓器 (髄鞘) 特異的な Th1 細胞が関与する自己免疫と考えることができ、他方、OSMS/NMO では Th1 細胞に加えて Th17 細胞の関与が示唆される。抗 AQP4 抗体陽性 NMO においても、末梢血に抗 AQP4 抗体が存在するだけでは再発しないので、私たちは Th17 細胞などが血液脳関門の破綻をおこすことが、NMO 病巣が形成されるトリガーと考えている。

(F) 神経病理学的所見

MS における病理学的所見が多様であることは多くの研究者がみとめるところである。Lucchinetti らは多数の MS 例の病理学的解析結果に基づいて MS の初期病変は 4 つのパターンに分類されると提唱している²²⁾。パターン I は T 細胞やマクロファージ/活性化ミクログリアの浸潤を主とし細胞性免疫機序によるとされる。パターン II はパターン I に加えて免疫グロブリンや補体の沈着をとめない B 細胞や形質細胞の浸潤もみとめられ、液性免疫の寄与が想定されている。パターン III は髄鞘最内層に発現する MAG の脱落が先行し、オリゴデンドログリアのアポトーシス様変化をとまなう distal oligodendroglialopathy を特徴とする。パターン IV は一次進行型 MS でみられ、DNA 断片化をとまなうオリゴデンドログリアの脱落を主徴とする。パターン I、II では髄鞘を標的とした自己免疫性脱髄が示唆されている。他方、パターン III、IV はオリゴデンドログリアが一次的な標的と考えられている。同じ患者の複数の活動性脱髄病変ではパターンは均一であり、MS の活動性脱髄病変は多様なパターンが存在するが、一個体には単一の病巣、すなわち単一の機序しかみられないとするのが、Lucchinetti らの主張である²²⁾。私たちは MS でも NMO でも一個体で heterogeneous な病理像をみとめることから^{23)~26)}、一個体のなかでも病期や部位により複数の機序が働いていると考えている。

Tumefactive MS、Baló 病、NMO では、血管周囲性の炎症細胞浸潤や免疫グロブリン・補体の沈着は限られた範囲でしかみられないのに、巨大な脱髄巣が形成されるのは大きな謎である。私たちは、アストログリアの AQP4 の脱落は NMO に特徴的とされたが、同様な AQP4 の広汎な脱落が Baló 病の同心円状脱髄巣でもみられることを報告している²³⁾。Baló 病巣では、脱髄層でも髄鞘保持層でも glial fibrillary acidic protein

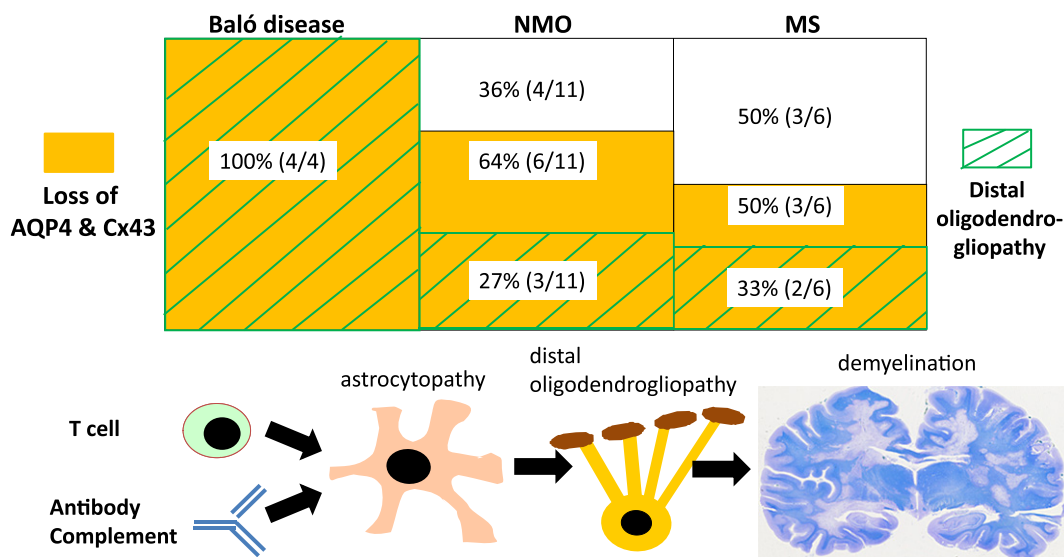


Fig. 4 Coexistence of Cx43/AQP4 astrocytopathy and distal oligodendroglipathy in idiopathic CNS demyelinating diseases.

(GFAP) 陽性のアストログリアが存在しているにもかかわらず広汎な AQP4 の脱落がみられる。そればかりか、グリア細胞間で gap junction channel を構成するオリゴデンドログリアの connexin (Cx)32, Cx47, アストログリアの Cx43 が広汎に脱落していた²⁵⁾。とくにアストロサイトの Cx43 は、Baló 病巣の最外層の leading edge でもっとも早く脱落していた。この Baló 病巣では、血管周囲性の補体や免疫グロブリンの沈着はみとめず、T 細胞とマクロファージの浸潤がみられる。Baló 病患者では AQP4 や Cx43 などに対する自己抗体が検出されないことから、私たちは Baló 病巣は抗体非依存性アストロサイトパッチが生じているとの仮説を提唱している²⁷⁾。同様の所見は、血管周囲性抗体や補体の沈着をみとめない tumefactive MS や、NMO の一部病巣でもみられる²⁴⁾²⁶⁾。とくに Cx43 の広汎な脱落をみとめる病巣では、髄鞘蛋白のうち MAG が脱落し、その他の髄鞘蛋白が保たれる distal oligodendroglipathy の所見が併存している (Fig. 4)²⁶⁾。これらの Cx43 の広汎な脱落をみとめる MS/NMO 群は、みとめない群にくらべて発症 2 年以内の早期の死亡が有意に高いことを明らかにしている²⁶⁾。培養アストログリアに Th1 細胞の培養上清を作用させると、Cx43 の脱落を生じた。このような急性脱髄病巣では、血管内皮の glucose transporter 1 や monocarboxylate transporter 1 (MCT1) は保たれる一方で、アストログリアの MCT4 が選択的に脱落していた。

したがって、Baló 病のみならず、MS, NMO でも巨大な脱髄巣が形成されるばあいは、共通したメカニズムが働いている可能性があり、ここでは浸潤 Th17/Th1 細胞の作用によりグリアの Cx が脱落し gap junction channel が破綻することで glial syncytium が崩壊し、さらに MCT4 の脱落による軸索へのエネルギー供給の障害により広汎な脱髄と軸索障害が生じると考えている。興味深いことに、最近私たちが実施した約

800 例の MS/NMO を対象とした全ゲノム関連解析では、欧米白人の MS とことなり、各種 ion transporter が疾患リスク遺伝子となっていた。したがって、重篤な脱髄巣を呈することが多いアジア人種の脱髄性疾患では、glial syncytium の破綻がより病態に寄与している可能性も考えられる。現在、Cx43, Cx30, Cx32, Cx47 などの inducible conditional knockout mouse を作成し、Cx の急性な脱落によるグリアアセンブリの破綻が、脱髄病態にどのような影響をおよぼすかを検討している。

アトピー性脊髄炎

アトピーとは、ダニやスギ花粉などの環境中に普遍的に存在する抗原に対して高 IgE 応答を呈する状態をいう。アトピーが中枢神経に直接に作用するという確たる考え方はなかった。しかし、私たちはアトピー性疾患患者に発症する特異な脊髄炎の存在を 1997 年に報告した²⁸⁾²⁹⁾。以降、2 回の全国調査を経て、アトピー性脊髄炎の診断基準を提唱している^{30)~32)}。本症はアトピー性疾患やアトピー素因を有する症例に発症し、① 20 歳から 50 歳の若年成人を侵す、② 頸髄病巣が多い、③ 感覚障害（異常感覚や神経障害性疼痛）を主徴とし動揺性の長い経過をとり罹病期間と有意に正相関して増悪する、④ 好酸球浸潤をともない髄鞘も軸索も脱落する炎症巣を呈する、⑤ 通常の髄液所見は正常のことが多いが、髄液中の IL-9 や eotaxin が高値となり障害度と正相関する、⑥ 血漿交換が有効であるなどの特徴がある (Fig. 5)³⁰⁾³¹⁾。また、末梢神経障害を 2~4 割で合併し、喘息が先行する Churg-Strauss 症候群や Hopkins 症候群 (asthmatic amyotrophy) との移行例が存在することも明らかにした。本症では MS とはことなり、*HLA-DPB1*0201* が疾患感受性遺伝子となっている³³⁾。

本症の半数では MRI 異常がなく、異常感覚や疼痛を主訴と

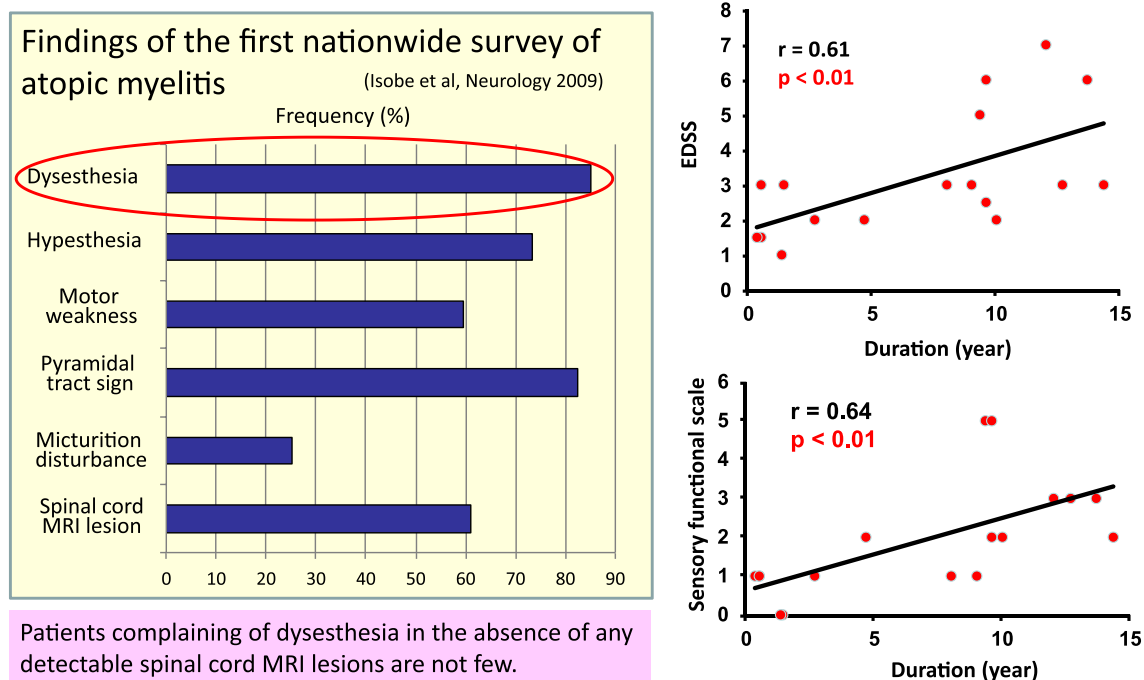


Fig. 5 Clinical features of patients with atopic myelitis (AM).
AM patients often suffer from persistent neuropathic pain and allodynia.

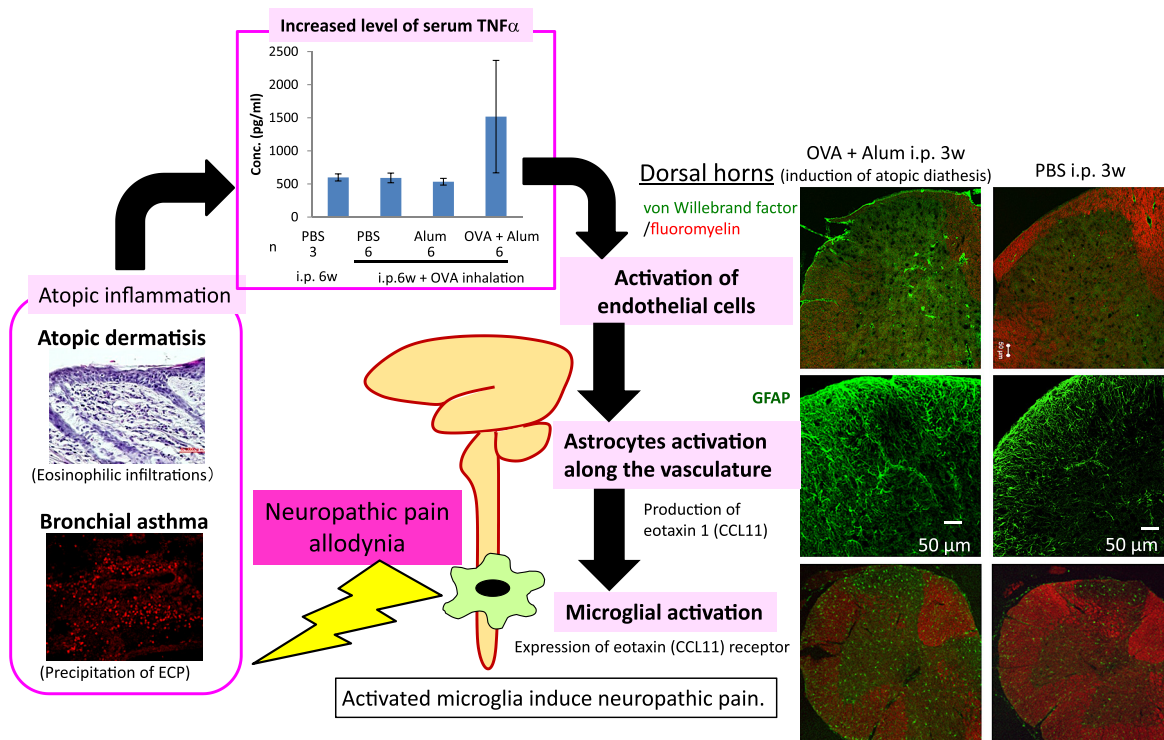


Fig. 6 Proposed mechanisms for the induction of allodynia/neuropathic pain in atopic diathesis.

するために、心因性との鑑別が難しい。私たちは、ovalbumin と alum を反復投与することで、アトピー性気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー素因を複数のことなる純系マウスに誘導した。これらのアトピーマウスは、病理学的には脊髄後角主体にミクログリアやアストログリア、血管内皮の活性化を示し、症候的にはフォンフレイ・フィラメント刺激に対してアロディニアを呈した。ミノサイクリン投与によりミクログリアの活性化を阻止すると、アロディニアが部分的に改善する。したがって、アトピー性炎症が末梢に存在すると、アトピー性炎症メディエーターにより中枢神経ミクログリアとアストログリアが活性化し、アトピー性脊髄炎で主徴となる異常感覚や疼痛を誘導すると考えられる (Fig. 6)。近年、原因不明の神経障害性疼痛患者が急増しているが、それらではアトピー素因が背景にある可能性もあり、そのようなばあいにはグリアを標的とした新規治療法が開発できる可能性がある。

おわりに

本稿では、脱髄性疾患の病態を中心に最近の私どもの知見を概説した。紙面の字数制限から神経難病ネットワークの活動に関しては割愛せざるをえなかった。MS の機序として免疫分子がかかわる神経炎症がおこっていることは確実だが、同時に病初期から神経変性が生じていることも示されてきている。近年、再発を著明に減らす DMD が、MS でも日常臨床でもちいられるようになった。これにより再発のみならず長期の障害の進行も阻止されるかが、今後の焦点といえる。しかし、今のところ一次性進行型や二次性進行型の病勢の悪化を阻止することはできていない。したがって、中枢神経コンパートメント内でのグリア炎症機転を解明し、それを制御することが今後ますます重要になるであろう。

謝辞: これまでの研究をご指導いただいた恩師黒岩義五郎先生、後藤幾生先生、小林卓郎先生に深謝する。本研究と本原稿の執筆にあたっては、歴代の九州大学神経内科教室員、とりわけ神経免疫グループ員に大変お世話になった。その多大な協力がなければ、本稿を執筆することはできなかった。稿を終えるにあたり心より感謝の意を表する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体
奨学寄付金: ファイザー(株)、アステラス製薬(株)

文 献

- 1) Ochi H, Wu XM, Osoegawa M, et al. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyperIgEaemic myelitis. *J Neuroimmunol* 2001;119:297-305.
- 2) Killestein J, Den Drijver BF, Van der Graaff WL, et al. Intracellular cytokine profile in T-cell subsets of multiple sclerosis patients: different features in primary progressive disease. *Mult Scler* 2001;7:145-150.
- 3) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet*

- Neurol* 2003;2:117-127.
- 4) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 5) 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.
- 6) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009;15:159-173.
- 7) Houzen H, Niino M, Hirotani M, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci* 2012;323:117-122.
- 8) Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 2009;280:22-28.
- 9) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2012;7:e48592.
- 10) Fang L, Isobe N, Yoshimura S, et al. Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risk in Asians. *Neurology* 2011;76:2125-2127.
- 11) Ainiding G, Kawano Y, Sato S, et al. Interleukin 2 receptor α chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *J Neurol Sci* 2014; 337:147-150.
- 12) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:29-34.
- 13) Niino M, Miyazaki Y, Fukazawa T, et al. Vitamin D and multiple sclerosis in Asians and Caucasians: environmental and genetic aspects. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013;4:193-200.
- 14) Li W, Minohara M, Su JJ, et al. Helicobacter pylori is a potential protective factor against conventional type multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol* 2007;184:227-231.
- 15) Li W, Minohara M, Piao H, et al. Association of anti-Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:1411-1421.
- 16) Ochi H, Mei F-J, Osoegawa M, et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci* 2004;222:65-73.
- 17) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:988-1002.
- 18) Tanaka M, Matsushita T, Tateishi T, et al. Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. *Neurology* 2008;71:974-981.
- 19) Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e61835.

- 20) Minohara M, Ochi H, Matsushita S, et al. Differences between T-cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in optospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. *Tissue Antigens* 2001;57:447-456.
- 21) Yonekawa T, Matsushita T, Minohara M, et al. T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurol Asia* 2011;16:139-142.
- 22) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
- 23) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120:651-660.
- 24) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, et al. Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2011;21:516-532.
- 25) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 2012;123:887-900.
- 26) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013;8:e72919.
- 27) Kira J. Astrocytopathy in Baló's disease. *Mult Scler* 2011;17:771-779.
- 28) Kira J, Yamasaki K, Kawano Y, et al. Acute myelitis associated with hyperIgEemia and atopic dermatitis. *J Neurol Sci* 1997;148:199-203.
- 29) Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, et al. Acute myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:676-679.
- 30) Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, et al. Myelitis with atopic diathesis: a nationwide survey of 79 cases in Japan. *J Neurol Sci* 2003;209:5-11.
- 31) Isobe N, Kira J, Kawamura N, et al. Neural damage associated with atopic diathesis: a nationwide survey in Japan. *Neurology* 2009;73:790-797.
- 32) Isobe N, Kanamori Y, Yonekawa T, et al. First diagnostic criteria for atopic myelitis with special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012;316:30-35.
- 33) Sato S, Isobe N, Yoshimura S, et al. HLA-DPB1* 0201 is associated with susceptibility to atopic myelitis in Japanese. *J Neuroimmunol* 2012;251:110-113.

Abstract

My way to “Keep Pioneering”: Integrated neuroscience and immunology research produces a paradigm shift for intractable neurological disease

Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

The motto of Prof. Yoshigoro Kuroiwa, who established the first independent neurology department in Japan at Kyushu University, is “Keep Pioneering”. His students have followed this motto in all fields. I hereby present my efforts to keep pioneering in the following fields: (1) multiple sclerosis (MS); (2) central nervous system (CNS) involvement associated with peripheral atopic inflammation; and (3) care network for patients with intractable neurological disease. In MS, I propose that Th1/Th17 cell-mediated connexin astrocytopathy may play a critical role in producing huge demyelinating lesions in MS, neuromyelitis optica (NMO), and Baló's concentric sclerosis. I discovered a peculiar myelitis that occurred in patients with atopic disorders, and designated it atopic myelitis. In this condition, allodynia and neuropathic pain are cardinal features, regardless of the presence or absence of spinal cord MRI lesions. We found that peripheral atopic inflammation in mice produces allodynia as well as activation of microglia and astroglia in the spinal cord. It is important to involve a variety of medical specialists and care coordinators for collaborative work on medical and social care issues for people with intractable disease. The motto of “Keep Pioneering” in neurology covers not only advanced research for the creation of new therapies for intractable neurological disease, but also caring for actual people with intractable disease, which I believe is the corporate social responsibility of our neurological society. I think that “Keep Pioneering” is a challenging process that never ends throughout one's life.

(Clin Neurol 2014;54:939-946)

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, atopic myelitis, T cell, glia, connexin