

第35回 日本神経免疫学会学術集会

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

先端技術による神経免疫疾患治療の新時代
～病態から病因治療へ～

2023年9月13日(水)～15日(金) 会場: 東京国際フォーラム <https://www.t-i-forum.co.jp/>

会長: 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授 横田 隆徳先生

シンポジウム

9

9月14日(木) 13:30～15:00
第3会場

最新の基礎研究からMSの病態に迫る
～特に障害進行を引き起こす
病態メカニズムに関して～

座長 国立病院機構 北海道医療センター 新野 正明先生
愛媛大学大学院医学系研究科 難病・高齢医療学講座 越智 博文先生

SY9-1

免疫の立場からMSの病態に迫る

近畿大学医学部 微生物学講座 角田 郁生先生

SY9-2

変性の立場からMSの病態に迫る

九州大学病院 脳神経内科 眞崎 勝久先生

SY9-3

グリアに注目してMSの病態に迫る

名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野 山中 宏二先生

SY9-4

腸管免疫に注目してMSの病態に迫る

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部 竹脇 大貴先生



The Japanese Society for Neuroimmunology
日本神経免疫学会



免疫の立場から MSの病態に迫る

近畿大学医学部 微生物学講座

角田 郁生先生

座長
国立病院機構
北海道医療センター
新野 正明先生



愛媛大学大学院
医学系研究科
難病・高齢医療学講座
越智 博文先生



本講演では、多発性硬化症 (MS) モデル間の免疫学的違い (特に抗糖脂質抗体の誘導性の差異) と、分子相同性に焦点を当て、MS 進行に関わる免疫病態について考察する。

■ MSの病態モデル

MS は自己免疫説とウイルス説があり、それぞれ動物モデルがある。自己免疫説の実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルと、ウイルスモデルである。

EAE モデルでは、マウスに髄鞘蛋白やペプチドを感作させることによって、自己免疫反応を誘導し、炎症性脱髄が生じる。主なエフェクター細胞は $CD4^+$ T 細胞である。

ウイルスモデルでは、タイラーウイルスやマウス肝炎ウイルスが使用される。ウイルスを中枢神経系 (CNS) に感染させると、EAE に似た炎症性脱髄が生じる。この場合、エフェクターは、免疫因子としては $CD4^+$ T 細胞と $CD8^+$ T 細胞に加え抗体も関与する¹⁾。一方、ウイルス感染により神経細胞のアポトーシスが誘導され、脱髄に先行して軸索変性やオリゴデンドロサイトのアポトーシスなども起きる。

動物モデルは、誘導の仕方、EAE やウイルスの種類によって、ヒト MS の異なる病型を再現できる。例えば、進行型 EAE と再発寛解型 EAE では病理像の違いが観察できる²⁾。進行型では脱髄の規模が大きく、抗体沈着、T 細胞がほぼ見られない。一方で、再発寛解型では脱髄の規模が小さく、血管周囲と髄膜に T 細胞が数多く認められる。

■ 糖脂質抗体と神経疾患

糖脂質抗体は、神経内科領域ではギラン・バレー症候群 (GBS) で有用である。GBS では特定の糖脂質抗体と神経症状に関連があり³⁾、これは先行感染微生物と糖脂質の分子相同性のためと考えられている⁴⁾。

GBS で 55 種類の糖脂質抗体を因子分析したところ、5 群に分類され、それぞれ髄鞘、軸索、脳神経、傍絞輪部に関与する 4 群は GBS の各臨床症状に一致した。もう 1 群の抗体群は病勢抑制への関与が示唆されている⁵⁾。

■ MSと糖脂質抗体

MS でも、1980 年に糖脂質抗体の報告がなされている⁶⁾。その後、進行型 MS で高頻度に認められた、また感度や特異度に乏しいが他疾患より高頻度に検出されたとの報告もある^{7, 8)}。

動物モデルでは、EAE モデルで抗スルファチド抗体が検出されたという報告や⁹⁾、進行型 EAE とウイルス

モデルで糖脂質抗体が検出されたという報告がある^{10, 11)}。

進行型 EAE 由来の抗 MOG 抗体は IgM 自然抗体であり、糖脂質をはじめ多様な抗原と反応することがわかった¹⁰⁾。また、タイラーウイルスモデルでも、抗ウイルス抗体が糖脂質と交差反応を起こし、脱髄憎悪が認められた¹¹⁾。これは、ウイルスと糖脂質の分子相同性のためと考えられている。

再発寛解型 EAE では運動麻痺が重症のマウスで、糖脂質抗体価が低いという結果があり、糖脂質抗体が病気の進行ではなく、寛解に関わっていると推察されている¹²⁾。

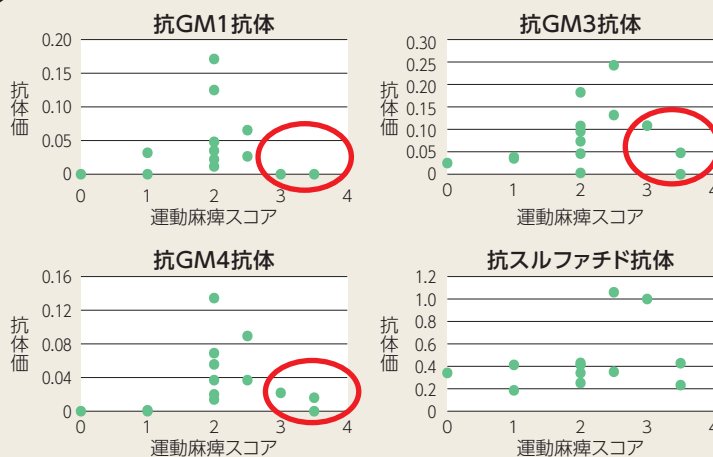
■ 最後に：分子相同性の論文に要注意

今後、糖脂質抗体が MS のバイオマーカーになる可能性があると考えている。

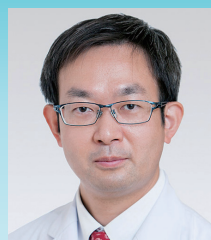
なお、実験的に分子相同性が MS モデルを増悪させたとする報告や、コンピュータ解析によりウイルスと宿主蛋白に分子相同性を発見したという報告はあるが、方法論と結果の解釈に科学的欠陥がある論文もあり、注意を要する。詳細は、これらに反論する総説を参照いただきたい¹³⁾。

- 1) Tsunoda I. et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2016. 7(4), 330-345.
- 2) Tsunoda I. et al. J Neuroimmunol. 2005. 160(1-2), 122-134.
- 3) Kaida K. and Kusunoki S. J Neuroimmunol. 2010. 223(1-2), 5-12.
- 4) Loshaj-Shala A. et al. J Neuroimmunol. 2015. 289, 168-176.
- 5) Omura S. et al. Sci Rep. 2022. 12(1), 21837.
- 6) Arnon R. et al. J Neurol Sci. 1980. 46(2), 179-186.
- 7) Sadatipour BT. et al. Ann Neurol. 1998. 44(6), 980-983.
- 8) Fraussen J. et al. Autoimmun Rev. 2014. 13(11), 1126-1137.
- 9) Kanter JL. et al. Nat Med. 2006. 12(1), 138-143.
- 10) Peterson LK. et al. J Neuroimmunol. 2007. 183(1-2), 69-80.
- 11) Yamada M. et al. J Exp Med. 1990. 171(6), 1893-1907.
- 12) Moriguchi K. et al. Int J Mol Sci. 2023. 24(16), 12937.
- 13) Matsumura N. and Tsunoda I. Cancer Sci. 2022. 113(10), 3313-3320.

図 再発寛解型 EAE における糖脂質抗体価



Moriguchi K. et al. Int J Mol Sci. 2023. 24(16), 12937, Figure 5. © 2023 by the Authors/CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



SY9-2

変性の立場から MSの病態に迫る

九州大学病院 脳神経内科

眞崎 勝久先生

座長

 国立病院機構
北海道医療センター
新野 正明先生

 愛媛大学大学院医学系研究科
難病・高齢医療学講座

越智 博文先生

神経変性に関する最近の知見の紹介と、演者が最近並行して取り組んでいる多系統萎縮症(MSA)における神経障害・オリゴデンドロサイト(OPC)障害の視点から見た変性機序について触れたい。

■ MSの神経軸索障害

急性期MSでの軸索断裂や、進行型MSでの皮質障害などが病理学的あるいは画像解析などで知られている。メカニズムとしては、慢性炎症が中枢に生じ、その過程で活性酸素などの神経障害性物質、虚血、サイトカイン、グルタミン酸からカスケードが生じ、軸索障害に至ると考えられている¹⁾。

進行型MSの神経軸索障害では、血液脳関門(BBB)周囲の炎症は乏しいものの、髄膜炎やグリア炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、鉄代謝障害や鉄蓄積の関与、以前から言われている再髄鞘化不良、神経細胞自体の障害などがあり、各治療標的における検討が行われている²⁾。

また、MS患者の神経細胞では選択的な脆弱さがあることがわかっており、皮質上層の興奮性神経細胞のみ脱髄し、皮質上層の抑制性神経細胞や皮質深部の興奮性神経細胞は比較的保持されるという報告がある³⁾。

■ 栄養供給障害と神経変性

2012年頃から、軸索や恒常性の維持に、栄養供給トランスポーターが重要だと報告され、注目されるようになっている^{4, 5)}。

栄養供給という観点は、神経変性疾患においても重要である。神経変性疾患の総説では、エネルギー供給障害と二次的な細胞障害や機能障害の悪循環が提唱され⁶⁾、また代表的な神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)でも、OPC栄養供給障害を示唆する報告が一時期立て続けに報告された^{7, 8)}。

CNSではグルコースや乳酸といった栄養が重要で、血管内皮、アストロサイト、神経細胞、ミクログリアなどに非常に多くのトランスポーターが発現していると言われている⁹⁾。

またMSでは、不十分な脱髄によりミエリンから軸索への栄養供給が充分に行われず、軸索障害を悪化させることがわかってきた。完全に脱髄した軸索の方が、むしろ栄養供給されやすいと報告されている(図)¹⁰⁾。

■ 脱髄とアミロイドβ沈着

アルツハイマー型認知症(AD)モデルで、アミロイドβ沈着部位で髄鞘密度が低下しているとの報告がある。そこで、髄鞘

欠損マウスやEAEでのアミロイドβ沈着を評価したところ、脱髄がアミロイドβ沈着を促進させることがわかってきている¹¹⁾。

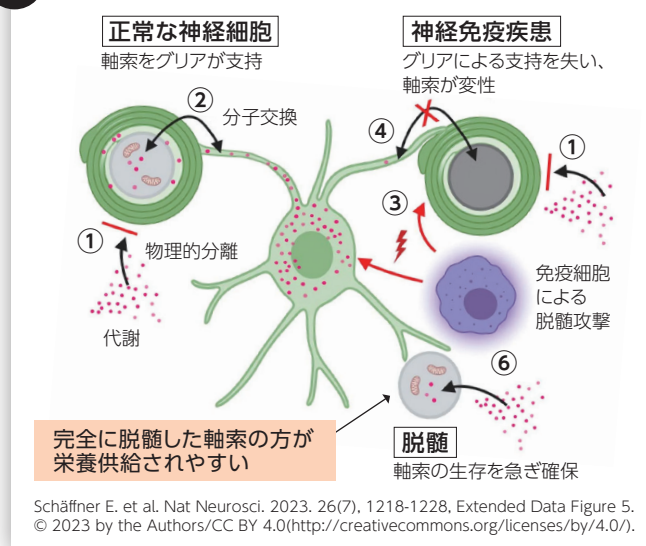
MSの軸索障害を評価するのに用いられる抗アミロイドβ前駆体蛋白質(APP)染色は、脱髄によるAPPのプロセッシング変化を見ていると考えると興味深い。

■ 最後に：OPC障害と神経変性—MSAモデルから

MSAはOPCにリン酸化α-シヌグレインが蓄積して細胞封入体を形成する。広範に神経細胞が脱落し、軸索障害が生じ、脱髄も確認できる。MSAとMSは別疾患ではあるが、OPC障害から軸索障害に至る機序など、共通項があることも報告されている¹²⁾。

当科で作成したMSA-Cマウスは、下肢麻痺や運動失調がアグレッシブに生じるため、変性機序や薬剤投与で反応を見たりするうえで利点がある¹³⁾。このマウスを用いた今後の研究にも期待がかかる。

図 MSの脱髄と栄養供給障害



- 1) Friese MA. et al. Nat Rev Neurol. 2014. 10(4), 225-238.
- 2) Yong HYF. and Yong VW. Nat Rev Neurol. 2022. 18(1), 40-55.
- 3) Schirmer L. et al. Nature. 2019. 573(7772), 75-82.
- 4) Fünfschilling U. et al. Nature. 2012. 485(7399), 517-521.
- 5) Morrison BM. et al. Trends Cell Biol. 2013. 23(12), 644-651.
- 6) Cunnane SC. et al. Nat Rev Drug Discov. 2020. 19(9), 609-633.
- 7) Lee Y. et al. Nature. 2012. 487(7408), 443-448.
- 8) Phillips T. et al. Brain. 2013. 136(Pt 2), 471-482.
- 9) Simpson IA. et al. J Cereb Blood Flow Metab. 2007. 27(11), 1766-1791.
- 10) Schäffner E. et al. Nat Neurosci. 2023. 26(7), 1218-1228.
- 11) Depp C. et al. Nature. 2023. 618(7964), 349-357.
- 12) Jellinger KA. and Wenning GK. Mov Disord. 2016. 31(12), 1767-1771.
- 13) Yamaguchi H. et al. Brain Behav Immun. 2024. 121, 122-141.



SY9-3

グリアに注目して MSの病態に迫る

名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野

山中 宏二先生

座長

国立病院機構
北海道医療センター
新野 正明先生

愛媛大学大学院医学系研究科
難病・高齢医療学講座

越智 博文先生

MSの進行機序という観点から、二次性進行型(SP)MSに対するグリア細胞の寄与が注目されている。本講演では、疾患関連グリア細胞に関する最新的话题を中心に、神経疾患の病態への寄与を紹介したい。

■ 疾患関連ミクログリアとは

ミクログリアの活性化概念は、「M1(細胞障害性)/M2(細胞保護性)」から「疾患関連ミクログリア(DAM)」に置き換わってきた。

DAMは変性疾患や老化に共通した遺伝子変化により規定されたミクログリアの表現型である。遊走や貪食などの生理的な機能を持つ恒常性ミクログリア(HOM)に対して、DAMはそれらの機能を一部失っていると考えられている(図)¹⁾。

認知症の主な原因となる神経変性疾患であるアルツハイマー型認知症(AD)では、リスク遺伝子の半数以上がミクログリアに関連すると報告されている²⁾。

■ DAM概念で神経変性疾患の病態は説明できるか

神経変性が強い神経変性疾患マウスモデルと弱いモデルを用いて遺伝子発現比較を行ったところ、神経変性がより強い疾患では、HOM関連遺伝子の発現が低下した。一方、DAMでは、神経変性が強くても弱くても発現は上昇した³⁾。これらの結果から、ミクログリアの機能低下(HOMの発現低下)が神経変性の進行と関連し、病態に関わる重要な変化であることがわかった。ただし、マウスモデルでは、多様なミクログリアサブセットが混在した状態で遺伝子発現解析が行われている点に注意が必要である。

次に、ヒトの脳(早期AD患者脳)で同様の結果が得られるか確認したが、DAM遺伝子は上昇しなかった。ヒトでDAM

概念が適用できるかどうかについては、より深い検討を要すると思われる。

■ MS病巣のミクログリアは多様

脳のミクログリアは一様ではなく、多様なサブセットが存在することがわかっている⁴⁾。

DAMのシングルセル解析により、MS病巣のミクログリアの遺伝子発現も多様で、ヒトとマウスモデルとの共通性も見られている⁵⁾。さらに脱髄と再髄鞘化でサブセットが異なることもわかってきており、今後、機能的な解析が期待されている。

■ アストロサイトも多様

アストロサイトでも「A1(細胞障害性)/A2(細胞保護性)」の考え方はあったが、2021年に、単純な二元論では表現型を説明できないこと、形態のみでのA1定義は十分ではないことから、専門家による概念の整理と見直しが行われている⁶⁾。

脳の13領域のアストロサイトについて、同様の遺伝子発現パターンを示す遺伝子群と形態を比較した研究では、マウス及びヒトともに、アストロサイトの形態関連遺伝子が、ADをはじめとする神経疾患で発現低下していた。また、マウスの結果ではあるが、これらの遺伝子群は形態だけでなく、認知機能維持にも寄与していることがわかってきた⁷⁾。

■ 最後に

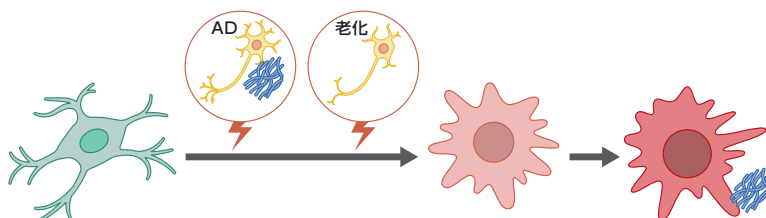
アストロサイト領域サイズ関連遺伝子は、ADやパーキンソン病などのCNS疾患の中でも、MS患者の脳において最も有意に多いことも示されている⁷⁾。

AD研究データからの類推となるが、MSでも同様の現象が想定され、今後の研究に期待がかかる。

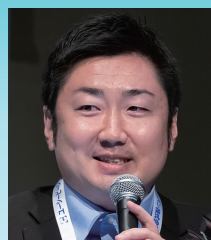
図 HOMとDAM

恒常性ミクログリア (HOM)

疾患関連ミクログリア (DAM)



- 1) Keren-Shaul H. et al. Cell. 2017. 169(7), 1276-1290. e17.
- 2) Kunkul BW. et al. Nat Genet. 2019. 51(3), 414-430.
- 3) Sobue A. et al. Acta Neuropathol Commun. 2021. 9(1), 1.
- 4) Prinz M. et al. Nat Immunol. 2017. 18(4), 385-392.
- 5) Masuda T. et al. Cell Rep. 2020. 30(5), 1271-1281.
- 6) Escartin C. et al. Nat Neurosci. 2021. 24(3), 312-325.
- 7) Endo F. et al. Science. 2022. 378(6619), eadc9020.



SY9-4

腸管免疫に注目して MSの病態に迫る

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

竹脇 大貴先生

座長

国立病院機構
北海道医療センター
新野 正明先生愛媛大学大学院医学系研究科
難病・高齢医療学講座

越智 博文先生

本講演では、腸内細菌叢がMSの進行に与える影響について、腸管免疫という視点からの研究を紹介する。

■ 腸内細菌の役割

近年、腸内細菌叢は宿主に影響を与える代表的な環境要因の一つとして注目を集めている。

MSでの腸内細菌叢の重要性については、2008年、日本の研究者らによって初めて報告された¹⁾。MSモデルであるEAEマウスに、非吸収性の抗生物質を投与すると、マウスの神経障害が有意に軽減し、脱髄抑制やリンパ球からの炎症性サイトカインの産生低下が確認された。

その後、腸内細菌叢と中枢神経炎症との関連について世界中で検証が行われている。中でも、無菌環境で飼育した野生型マウスにEAEを誘導しても、ほとんどのマウスは発症しなかったという報告があり²⁾、EAE病態において腸内細菌叢が神経炎症に非常に重要な役割を果たすことが示されている。

また、特定の腸内細菌の組み合わせが、分子相同性機序により病態に影響するというEAEマウスに基づく報告もある³⁾。

■ RRMS患者の腸内細菌叢研究

MS患者における腸内細菌叢の役割検証は、次世代シーケンサーの発展により進んできた。初期は難培養の細菌も含めて構成比較を行う手法で行われ、再発寛解型(RR)MS患者における腸内細菌の数は健常者と変わらないが、その構成が異なると報告されている⁴⁾。

国が異なると腸内細菌叢の構成が大きく変わるという問題

はあるが、RRMS患者でのアッカーマンシア・ムシニフィラという菌種の増加や酪酸菌の減少は、他国でも共通して確認されている⁵⁻⁷⁾。

酪酸菌が脱髄抑制や再髄鞘化を促すことや⁸⁾、同じ短鎖脂肪酸であるプロピオン酸をMS患者に投与すると、様々な臨床・免疫パラメータが改善したことが報告されている⁹⁾。また、アッカーマンシア・ムシニフィラの存在量は、MS患者の良好な臨床経過と相関があり、さらに同じ菌種に属していても株によって宿主に与える影響が異なったとの報告もある¹⁰⁾。

なお、無菌EAEマウスへの便移植実験では、MS患者便を移植したマウスにより重篤な神経障害が生じ、少なくとも部分的には、腸内細菌叢がMS病態の原因として働くと考えられている^{6,7)}。

■ SPMS患者の腸内細菌叢研究へと進む

最近では、腸内細菌叢メタゲノム解析やメタボローム解析を組み合わせる手法により、細菌叢の種類だけでなく全体の機能を比較できる。この手法により、SPMS患者とRRMS患者では、機能的に異なる腸内細菌叢を持つことがわかってきている(図)¹¹⁾。

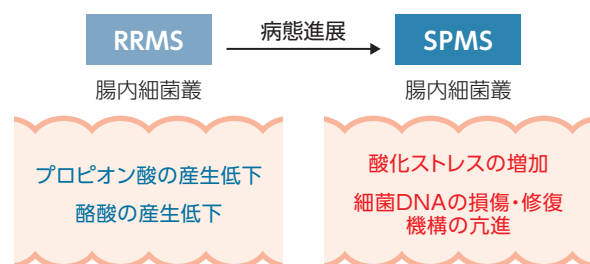
具体的には、SPMS患者の腸管内では、酸化ストレスや細菌DNAの損傷・修復機構が亢進していることが報告された¹¹⁾。

また末梢血を用いた研究では、腸管に遊走・定着したCCR9⁺CD4⁺T細胞が、SPMS患者では炎症惹起性に偏っていることも示されている¹²⁾。

■ 最後に

SPMSの病態進展と関連する、患者由来の特定の腸内細菌種について探索が続けられており、今後の進展に期待したい。

図 RRMSとSPMSの腸内細菌叢(演者作成)



1) Yokote H. et al. Am J Pathol. 2008. 173(6), 1714-1723.

2) Berer K. et al. Nature. 2011. 479(7374), 538-541.

3) Miyauchi E. et al. Nature. 2020. 585(7823), 102-106.

4) Miyake S. et al. PLoS One. 2015. 10(9), e0137429.

5) Jangi S. et al. Nat Commun. 2016. 7, 12015.

6) Cekanaviciute E. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2017. 114(40), 10713-10718.

7) Berer K. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2017. 114(40), 10719-10724.

8) Chen T. et al. J Neuroinflammation. 2019. 16(1), 165.

9) Duscha A. et al. Cell. 2020. 180(6), 1067-1080. e16.

10) Cox LM. et al. Ann Neurol. 2021. 89(6), 1195-1211.

11) Takewaki D. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2020. 117(36), 22402-22412.

12) Kadowaki A. et al. Brain. 2019. 142(4), 916-931.

“重症筋無力症 (MG) の情報サイト”

MG United

メルマガ
はじめました!

MGユナイテッドは、
重症筋無力症と暮らす日々の生活を
より良いものにすることを目指し、
患者さんに役立つ情報を提供しています。

MGユナイテッドはコチラ

<https://mg-united.jp>

MGユナイテッド

検索



argenx

定期的に情報を受け取りたい方は

“メルマガ登録を!”

重症筋無力症の最新情報や
患者さん・ご家族の体験談、病気との向き合い方、
優しいレシピやセルフケアなど、定期的に更新される
さまざまなコンテンツをお届けします。

メールマガジンの登録はコチラ



アルジェニクスジャパン株式会社
<https://www.argenx.jp>

JP-UNB-24-00005
(2024年5月作成)

中外製薬は、神経難病に立ち向かう

患者さん・ご家族・医療関係者に寄り添い、

革新的な創造と情報提供活動で

明るい未来の実現に貢献します。



すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュグループ



Reimagining Medicine

医薬の未来を描く

