

第36回 日本神経免疫学会学術集会

The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

2024年10月3日(木)―5日(土) 富山国際会議場

会長：富山大学 学術研究部医学系 脳神経内科 教授
中辻 裕司先生



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

神経免疫は
おもしろい



シンポジウム 7

治療選択に役立つNMOSDの病態研究アップデート

座長

東北大学病院 臨床研究推進センター 三須 建郎先生

大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 奥野 龍禎先生

— SY7-1 — 免疫学からみたNMOSDの慢性病態

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター開発戦略室 佐藤 和貴郎先生

— SY7-2 — Pathology of NMOSD

東北大学病院 脳神経内科／東北大学病院 病理部 高井 良樹先生

— SY7-3 — NMOSDにおけるstage dependent immune cell traits ～最新の病理知見から～

新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・脳神経内科 河内 泉先生

— SY7-4 — アストロサイト代謝PETから見たNMOSD

大阪大学 神経内科 甲田 亨先生

SY7-1

免疫学からみたNMOSDの慢性病態

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター開発戦略室

佐藤 和貴郎先生

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) は、近年の研究により、寛解期においても疾患活動が持続し、神経変性が進行している可能性が示唆されている。

今回は、慢性病態に焦点を当て、特にB細胞の関与について最新知見をもとに考える。

■ NMOSDの「寛解期」は「疾患活動停止期」ではない

NMOSDによる障害は、従来は再発によって生じると考えられてきた。多発性硬化症 (MS) では、再発の有無にかかわらず障害が持続的に進行することが知られているが、NMOSDではそのような経過は稀であると報告されている¹⁾。しかし近年、再発とは直接関連しない脳萎縮や神経細胞障害マーカーの上昇などが報告され、NMOSDにおける慢性病態に注目が集まっている。

■ 慢性病態での脳萎縮(視神経・脊髄萎縮)報告

2013年の日本の研究では既に、NMOSD患者の皮質の神経細胞消失が病理学的に確認され、患者の57%に認知機能障害が認められたと報告されている²⁾。

また、2016年には韓国から、視神経炎の既往がない患者でも、眼球の網膜後方にある中心窩の厚さが健康成人と比較して薄いことが示された³⁾。

さらに、同年に米国から、脊髄炎の既往がない患者に脊髄萎縮の進行が報告され⁴⁾、2022年には、脳の白質容積を長期に観察した研究で、NMOSD患者の脳萎縮の経過は個人差が大きく、再発とは無関係の脳萎縮進行があることが確認されている⁵⁾。

■ 慢性病態での神経細胞障害の報告

2019年、NMOSD患者の末梢血中のグリア線維性酸性タンパク質 (GFAP: アストロサイト障害のマーカー) とニューロフィラメント軽鎖 (NfL: 神経軸索障害のマーカー) を解析した研究では、寛解期であっても、NMOSD患者のGFAP及びNfLの値は健康成人より高く、MS患者の再発期に匹敵するレベルであった。さらに、再発から数年が経過しても、これらのマーカーはMSより高い傾向が確認されている⁶⁾。

また2022年、病理学的観点から、NMOSD患者の病変部と非病変部の白質において広く、アストロサイトの多様な変性形態が認められたことが報告されている⁷⁾。

このような背景のもと、「寛解期」の免疫病態にB細胞がどのように関与しているかを検討した。

■ 重症度・脳萎縮に関与するCD11c^{high} B細胞

CD11c^{high} B細胞は、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの自己免疫疾患において末梢血中で増加を示し、疾患活動性と関連し、さらに病変部位に集積する細胞である^{8, 9)}。また、自己抗体を産生する形質芽細胞の前駆細胞であり、病態との関連でも注目されている⁸⁾。

我々は、末梢血のフローサイトメトリー解析から、NMOSD患者でCD11c^{high} B細胞の有意な増加¹⁰⁾と、この細胞の炎症部位への遊走能などの特徴を確認した¹⁰⁾。また、B細胞中に占めるCD11c^{high} B細胞の割合と臨床情報を評価したところ、EDSS、過去の再発回数、罹病期間との間に有意な相関が認められた一方で、年齢、年間再発率や最終再発からの経過期間との関連は認められなかった。さらに、CD11c^{high} B細胞の割合が高い患者では、脳萎縮を伴う傾向もあった¹⁰⁾。この結果から、CD11c^{high} B細胞は、短期的な疾患活動性ではなく、慢性病態をより反映している可能性が示唆された。

注) 免疫抑制剤及びステロイド治療による影響ではないことを確認している。

■ まとめ

NMOSDの「寛解期」は「疾患活動停止期」ではなく、慢性的な神経障害が進行している可能性が示唆されている。最新知見では、CD11c^{high} B細胞の増加が、慢性炎症や脳萎縮と関連があり、新たな治療標的として開発が期待される。

1) Wingerchuk DM. et al. Neurology. 2007. 68(8), 603-605.

2) Saji E. et al. Ann Neurol. 2013. 73(1), 65-76.

3) Jeong IH. et al. J Neurol. 2016. 263(7), 1343-1348.

4) Venrura R. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016. 3(3), e224.

5) Masuda H. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022. 93(1), 32-40.

6) Watanabe M. et al. Neurology. 2019. 93(13), e1299-e1311.

7) Guo Y. et al. Brain. 2022. 145(4), 1379-1390.

8) Wang S. et al. Nat Commun. 2018. 9(1), 1758.

9) Qin Y. et al. Ann Rheum Dis. 2022. 81(11), 1504-1514.

10) Amano E. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2024. 11(2), e200206.

Pathology of NMOSD

東北大学病院 脳神経内科／東北大学病院 病理部

高井 良樹先生

NMOSDはアストロサイト障害を特徴とし、その病理学的理解は治療戦略の選択に重要な役割を果たす。

今回は、NMOSDの急性期と慢性期の病理学的特徴と、補体活性化を介した病態形成と生物学的製剤の適応について考える。

■ NMOSD急性期のアストロサイトの破壊とその影響

急性期NMOSD患者の脊髄では、広範にアストロサイトが消失している一方で、髄鞘蛋白は比較的残存することが知られている¹⁾。この急性期の病変は、血管周囲への活性化補体の沈着を伴い、AQP4の消失と関連している。

また、NMOSD患者の髄液中GFAPは、MS患者と比較して数万倍に上昇しており²⁾、NMOSDの急性期病態の主体は、補体介在性のアストロサイト破壊であると考えられる。

■ 慢性期のアストロサイト再生と病理学的特徴

急性期を経たNMOSD患者の脊髄では、アストロサイトが再生されるものの³⁾、その形態は正常と異なる。急性期に形成された脱髄病変は残存し、同部位にGFAP陽性のアストロサイトによるグリオシスが形成されるが、血管壁の肥厚や血管周囲への炎症細胞の浸潤により、不完全な蜂巢状のグリオシスとなる。このような病変は、NMOSDの約7割の症例で認められるが、MSではほとんど認められない⁴⁾。

また、電子顕微鏡による観察では、アストロサイトの足突起が血管壁に向かって伸長しているが、その接着が不完全であることが判明した。この異常な再生過程が、血液脳関門(BBB)の脆弱化を引き起こし、AQP4抗体の中枢神経系侵入を許す機序となる可能性がある。

■ NMOSDの病態と生物学的製剤

①補体によるアストロサイト破壊(エクリズマブ、ラブリズマブ)

アストロサイトパチーの病期分類と補体沈着の関係を病理学的にみたところ、C9neoの沈着は急性期のみで顕著に認められた一方で、C3dの沈着は慢性期においても認められ、C3dの慢性炎症への関与が示唆される⁴⁾。

エクリズマブの臨床試験では、急性期からクラスター期での再発抑制効果が高いことが示されたが、データを詳細に検討すると、再発数にカウントされていない軽微な再発が起きていた可能性がある⁵⁾。つまり、C5を標的にした製剤では、C5より

も古典的経路の上流であるC3の補体活性が抑えられていないことが考えられる。

②AQP4抗体(補体非依存性)によるアストロサイト障害 (イネビリズマブ、リツキシマブ)

アストロサイトの培養試験では、補体の有無に関わらずAQP4抗体のみで、AQP4の内在化や細胞形態変化などを起こすと報告されている⁶⁾。また、NMOSDではMSと同様に認知機能障害の指摘があり、脳皮質のAQP4-lossが関与する可能性も示唆されている⁷⁾。

これらを踏まえると、補体障害だけでなく、B細胞除去療法によりAQP4抗体産生自体を抑制する必要性が推測される。

③IL-6によるBBBへの影響(サトラリズマブ)

IL-6は急性期に血管周囲の内側に分布しているが、アストロサイト障害前の血管周囲にも存在する。IL-6が沈着した血管周囲の基底膜が顕著に障害されることも確認されており、これによってBBB破綻を起こす可能性が示唆される。

したがって、IL-6阻害剤は、補体非依存性のAQP4-loss病変の進行を抑制し、慢性炎症の制御に寄与する可能性が考えられる。

■ まとめ

AQP4-IgG陽性のNMOSDは、補体依存性のアストロサイト破壊とその後の不完全なグリオシスが特徴である。しかしながら、補体非依存性のアストロサイト障害も、病態の一要因として重要視されており、病期や病態に応じた治療選択が、予後の改善に寄与する可能性がある。

1) Misu T. et al. Brain. 2007. 130(Pt 5), 1224-1234.

2) Takano R. et al. Neurology. 2010. 75(3), 208-216.

3) Parratt JDE. and Prineas JW. Mult Scler. 2010. 16(10), 1156-1172.

4) Takai Y. et al. Brain. 2021. 144(8), 2401-2415.

5) Pittock SJ. et al. N Engl J Med. 2019. 381(7), 614-625.

6) Nishiyama S. et al. Biochem Biophys Rep. 2016. 7, 45-51.

7) Saji E. et al. Ann Neurol. 2013. 73(1), 65-76.

NMOSDにおける stage dependent immune cell traits ～最新の病理知見から～

新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・脳神経内科

河内 泉先生

近年、NMOSDの病理学的解析が進み、病期に応じた免疫細胞の特徴が明らかになりつつある。

今回は、最新の研究知見をもとに、NMOSDの病理・病態メカニズムと免疫細胞の関与について概説する。

■ NMOSDとMSの脱髄・軸索損傷の病態は異なる

MSは髄鞘への自己免疫攻撃により脱髄が生じる疾患であるのに対して、NMOSDはアストロサイト障害による疾患で、急性期にアストロサイトが破壊され、その後、二次的な脱髄と軸索障害が進行する¹⁾。

急性期病変には、血管を縁取る形でC9neoの沈着が観察され、これがAQP4の発現パターンと一致することから、AQP4抗体と補体により病変が生じる機序が示唆されている²⁾。また、病期が進み軸索障害が生じた病理組織は、病変サイズが大きく、損傷程度の激しい病変が観察されることが多い³⁾。

このように、NMOSDは、病理学的な最終像はMSと似ているように見えるが、病初期からのステップが全く異なる疾患である。

■ NMOSDには補体介在性と抗原特異的病変が存在

AQP4抗体は、髄膜表層からアストロサイトに侵入して、補体を介してアストロサイトを障害し、最終的に皮質の神経細胞を損傷させる⁴⁾。

NMOSDでは、この補体介在性の明確な病変のほかに、抗原特異的な反応による潜在的な病変も認められる⁵⁾。NMOSDという疾患を、明確な病変のみで定義するのか、潜在的な病変を含めるかによって、進行の有無に関する評価も異なってくるのである。

■ AQP4抗体と病態メカニズムは未解明点が多い

これまでの様々な研究から、NMOSDではAQP4抗体が産生されてAQP4チャンネルに結合することで、①補体を介した細胞傷害(CDC)、②抗体を介した細胞傷害(ADCC)、③AQP4チャンネルの発現低下を介した細胞傷害が生じ、さらに二次的な脱髄や神経変性が生じることが、疾患の主要なメカニズムと考えられている。

しかし、NMOSDに対してB細胞除去のリツキシマブで治療を行った研究では、AQP4-IgGは必ずしも低下しない⁶⁾。末梢

血中にAQP4抗体が残存しているにもかかわらず、なぜ治療効果が生じるのか、そのメカニズムはまだ解明されていない。

その他にも、AQP4抗体がBBBを通過するメカニズムや、再発メカニズムの解明が課題として残されたままである。AQP4抗体と補体だけでNMOSDの全てを説明しきれない。

■ 病期ごとに異なる免疫細胞の特徴

そこで、我々は病期ごとの免疫細胞の種類や分布の解析調査を実施した⁷⁾。

急性期には、好中球細胞外トラップ(NETs)を形成する好中球や、ヘルパーT(T_H) 17/細胞傷害性T(T_C) 17細胞が顕著で、これらは病変の拡大と相関があり、NMOSDの急性病変の特徴を決定づける重要な因子であることが示唆された。

また、制御性T(T_{reg})細胞は少し遅れて炎症終息期に登場することから、炎症抑制への関与が示唆された。

さらに、常在性メモリーT(T_{RM})細胞(CD103陽性)は、急性期から慢性期の全病期において、持続的にスタンバイしていた。なお、 T_{RM} 細胞(CD103陽性)は初期にはグランザイムBとパーフォリンの細胞傷害性顆粒を発現することも確認した。

このように、病期に区画化された各免疫特性が、NMOSDの病態を調整すると推測している。

■ まとめ

急性期のNETs形成好中球や T_H 17/ T_C 17細胞、 T_{reg} 細胞、慢性期の T_{RM} 細胞に着目した病態解明が進むことで、新たな治療戦略の開発が期待される。

1) Kawachi I. and Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017. 88(2), 137-145.

2) Yanagawa K. et al. Neurology. 2009. 73(20), 1628-1637.

3) Hokari M. et al. Ann Neurol. 2016. 79(4), 605-624.

4) Papadopoulos MC. and Verkman AS. Nat Rev Neurosci. 2013. 14(4), 265-277.

5) Saji E. et al. Ann Neurol. 2013. 73(1), 65-76.

6) Damato V. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2022. 119(24), e2121804119.

7) Nakajima A. et al. Acta Neuropathol. 2024. 147(1), 76.

アストロサイト代謝PETから見たNMOSD

大阪大学 神経内科

甲田 亨先生

今回は、アストロサイト代謝の視点から、陽電子放出断層撮影(PET)を用いて、NMOSDの特徴とその進行、そして疼痛との関連について考える。

NMOSDという疾患の特徴

NMOSDはAQP4抗体によるアストロサイト障害に起因する疾患である。主に再発を繰り返すことで機能障害を進行させるが、近年の研究では、寛解期においても脳の萎縮が進行する可能性が示唆されている¹⁾。

またNMOSD患者では、MSと比較して疼痛の頻度が高く、広範な部位で生じることが報告されている²⁾。患者のQOLを考慮すると、疼痛の管理はNMOSD治療において重要な課題である³⁾。

酢酸PETを用いたアストロサイトの代謝解析

アストロサイトは中枢神経系に存在するグリア細胞の中で最も数が多く、中枢神経系の機能維持に不可欠な細胞であり、ニューロンの栄養供給やシナプスの調整、神経伝達物質の取り込み・再利用などを担う。

PETを用いたアストロサイトの機能評価には、ミトコンドリアに発現するモノアミン酸化酵素をベースにしたものなど複数開発されているが⁴⁾、今回は酢酸の代謝に着目した研究を紹介したい。

酢酸は、脳内ではアストロサイトに優先的に取り込まれ、そこで代謝されることが知られている^{5, 6)}(図)。酢酸PETは、酢酸を¹¹Cで標識してTCA回路から排出されるCO₂を測定し、これを指標化したk2というパラメータで、アストロサイトの代謝を

評価する手法である⁷⁾。さらに同時撮影したMRIの画像と重ね合わせることで、白質、灰白質の代謝を確認することができる。

酢酸代謝の低下とNMOSDの病態

MS患者における酢酸PETの先行研究では、健康成人と比較してk2値が上昇、つまり酢酸の代謝亢進が認められた⁷⁾。しかし、NMOSD患者では特に灰白質でk2値の低下が認められ、なかでも低下が顕著な患者群では脳全体で酢酸の代謝低下がみられた。

酢酸代謝が低下している患者は、血清中のAQP4抗体価及びGFAPが高値であり、アストロサイトの障害が推察される。

酢酸代謝の低下は、慢性疼痛やQOL低下と関連

酢酸代謝と臨床症状については、病期や再発、EDSSとの相関はなかった。また、高次脳機能障害については、SRT(言語性の近似記憶)及びSDMT(持続性の注意・集中力・情報処理速度)との関連が認められた。ただし、酢酸代謝が低下していないNMOSD患者群と比較した場合に、明確な差はなかった。

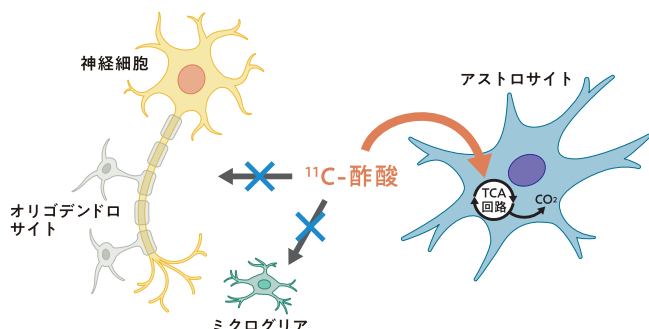
一方、うつ、疲労、QOL、睡眠、痛みに関する指標が高い患者は、酢酸代謝が低下している傾向があり、なかでも脊髄病変のある患者に限って評価すると、痛み、QOL低下と灰白質の酢酸代謝低下に相関があることがわかった。

近年、アストロサイトにおいて、痛みに関する神経回路の制御が行われていることが報告されており⁸⁾、NMOSD患者が抱える慢性疼痛にアストロサイトの酢酸代謝低下が影響する可能性が考えられる。

まとめ

皮質における酢酸代謝の低下は寛解期でも見られるため、早い段階から血漿交換やより効果の高い治療を開始し、慢性進行を防ぐことが重要と考える。

図 脳内の酢酸代謝 (演者作成)



- 1) Masuda H. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022. 93(1), 32-40.
- 2) Kanamori Y. et al. Neurology. 2011. 77(7), 652-658.
- 3) Fujihara K. et al. J Neurol Sci. 2021. 428, 117546.
- 4) Liu Y. et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022. 49(4), 1275-1287.
- 5) Fonnum F. et al. Glia. 1997. 21(1), 106-113.
- 6) Hyder F. et al. J Cereb Blood Flow Metab. 2006. 26(7), 865-877.
- 7) Kato H. et al. J Cereb Blood Flow Metab. 2021. 41(2), 369-379.
- 8) Takeda I. et al. Nat Commun. 2022. 13(1), 4100.

Reimagining Medicine

医薬の未来を描く

 NOVARTIS



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。

 CHUGAI
NEUROLOGY

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



2021年12月作成

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

発行者／一般社団法人日本神経免疫学会 理事長 中島一郎
一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員長 海田賢一
企画制作／一般社団法人日本神経免疫学会 広報委員会委員 幾田祐子
医療情報発信事業事務局／株式会社くすりんく

〒604-8006 京都市中京区河原町通御池下る下丸屋町390-2 QUESTION office@kusulink.co.jp

※本冊子の無断転載、無断配布は禁じます。転載や配布を希望される場合には、上記事務局までご連絡ください。

作成年月 2025年5月