

2019年11月5日放送

脳神経脱髄性疾患と自己抗体 抗MOG抗体を中心に

東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野
こどもの脳プロジェクトリーダー 佐久間 啓

多発性硬化症や急性散在性脳脊髄炎などの後天性脱髄性疾患は、小児科領域では比較的稀ではあるものの忘れてはならない疾患です。

近年、これらの脱髄性疾患の一部で中枢神経系の抗原を標的とする自己抗体が発症に関与することが明らかになり注目を集めています。

最初に発見されたのはアストロサイトに発現する水分子チャネル：アクアポリン4に対する自己抗体で、抗アクアポリン4抗体は視神経脊髄炎を引き起こすことが明らかになりました。その後、ミエリンの表面分子であるミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白、以下MOGに対する自己抗体が、様々な脱髄性疾患において陽性となることがわかりました。

本日はこの抗MOG抗体に関連する病態を中心に説明したいと思います。

抗MOG抗体について

MOGは中枢神経系の髄鞘に発現する糖蛋白で、全ての髄鞘タンパクに占める割合は0.1%未満でありマイナーな構成成分にすぎません。しかしMOGは髄鞘の表面に存在することから、後天性脱髄性疾患における責任抗原ではないかと古くから疑われ注目されてきました。

マウスにMOGタンパクを免疫すると多発性硬化症に類似する運動麻痺や脱髄病変が誘発され、これは実験的自己免疫性脳脊髄炎として多発性硬化症の動物モデルとされています。

このように動物においてMOGは自己抗原となりうることが証明されましたが、ヒトの疾患に関与するかどうかについてはごく最近まで明らかにされませんでした。しかし抗MOG抗体の発

見により、MOG はヒトの後天性脱髄性疾患においても自己抗原の一つであることがわかりました。

抗 MOG 抗体の存在が長い間明らかにならなかったのは、この抗体が認識する抗原の特徴と関係があります。

抗 MOG 抗体は生きた細胞の表面に発現する MOG タンパクと結合しますが、合成または変性した MOG タンパクとは結合しないことが知られています。従来、MOG に対する抗体は ELISA 法などの合成 MOG タンパクを用いる方法で解析されていたため、このような結合の選択性を持つ抗体を発見できなかったと考えられます。従って抗 MOG 抗体を測定する場合には ELISA 法は適切ではなく、生きた細胞を用いて測定する cell-based assay と呼ばれる方法が標準的です。

なお抗 MOG 抗体は全身で産生されることから、解析する試料としては血清が用いられ、脳脊髄液での測定は必ずしも必要ありません。

抗 MOG 抗体の存在はもはや疑う余地がありませんが、この自己抗体が後天性脱髄性疾患の原因であるかどうかについては、未だに明確な結論は出されていません。

一般に自己抗体は抗原を発現する組織や細胞を攻撃して疾患の発症をもたらすと考えられがちですが、必ずしもそうではありません。特に抗原が細胞表面ではなく細胞質内や核内に存在する場合、これらを認識する自己抗体が細胞膜や核膜を通過して抗原に到達するのは容易ではなく、このような細胞内抗原に対する自己抗体は、一般的に直接的な病原性を持たないと考えられています。

MOG は髄鞘表面に局在するため、抗 MOG 抗体は理論的には MOG タンパクに結合できます。

また抗 MOG 抗体の多くは IgG1 サブクラスの抗体で補体を活性化することができるので、補体依存性の髄鞘障害に関与している可能性があります。

私たちの検討では、ヒトの抗 MOG 抗体を MOG 発現細胞と共に培養すると、補体の存在下に細胞が傷害されることがわかりました。しかしヒトの抗 MOG 抗体はマウスやラットの MOG タンパクに対する交差性を示さないため、実験的にこの抗体の病原性を証明するのが難しいのです。

抗 MOG 抗体陽性の後天性脱髄性疾患について

小児の後天性脱髄性疾患の中で最も頻度が高いのは急性散在性脳脊髄炎で、我が国における年間発症率は人口 10 万人あたり 0.4 前後と推定されています。

抗MOG抗体の特徴

生きた細胞の表面に発現するMOGタンパクにのみ結合する

測定方法としてELISA法は適切ではなく、生きた細胞を用いる cell-based assay法が標準的

抗体は全身で産生されることから、解析する試料としては血清が用いられる

後天性脱髄性疾患の原因であるかどうかについては不明

多くはIgG1サブクラスの抗体で補体を活性化しうる

急性散在性脳脊髄炎はしばしば感染に続発し、先行感染の数日から4週間後に運動・感覚障害、けいれん、失調、視力障害などで急性に発症します。脳や脊髄のMRIは急性散在性脳脊髄炎の診断に重要な情報をもたらします。脱髄病変は主に白質に認められますが、急性散在性脳脊髄炎では灰白質もしばしば巻き込まれることが、多発性硬化症との相違点です。

この他に、急性散在性脳脊髄炎で認められる白質病変は、多発性硬化症の病変と比較して、周囲との境界が不明瞭であり、大型で癒合性の場合が多い、などの特徴があります。

抗MOG抗体は成人よりも小児の後天性脱髄性疾患で陽性率が高く、特に小児の急性散在性脳脊髄炎においては30～50%で陽性になると報告されています。また抗MOG抗体に関連する脱髄性疾患の臨床病型として最も頻度が高いのは急性散在性脳脊髄炎です。従って小児の急性散在性脳脊髄炎を診た時には、抗MOG抗体はルーチンで測定されるべきです。

抗MOG抗体関連後天性脱髄性疾患

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)
多相性散在性脳脊髄炎(MDEM)
視神経炎
多相性散在性脳脊髄炎+視神経炎
Clinically isolated syndrome (CIS)
視神経脊髄炎(NMO)
横断性脊髄炎
大脳基底核脳炎
脳幹脳炎
大脳皮質脳炎

抗MOG抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎はしばしば再発することが知られています。特に初発症状が視神経炎で、後に急性散在性脳脊髄炎を起こすケースでは、抗MOG抗体の陽性率が極めて高いことを覚えておくべきです。

視神経脊髄炎は視神経炎と横断性脊髄炎を主徴とする症候群で、脊髄病変は長軸方向に長い、3椎体以上に及ぶ脊髄長大病変を呈することが特徴です。これらの臨床的特徴に加えて、抗アクアポリン4抗体陽性の所見が揃うと視神経脊髄炎と診断されますが、この抗体が陰性である症例にもしばしば遭遇します。小児の視神経脊髄炎は極めて稀ですが、これに関連する自己抗体として最も頻度が高いのは、抗アクアポリン4抗体ではなく抗MOG抗体です。中には視神経炎のみを呈する症例もあり、目の痛みを伴う頻度が高いと報告されています。

この他にも抗MOG抗体に関連する中枢神経疾患として様々な病型が報告されています。

例えば大脳基底核脳炎や脳幹脳炎において本抗体が陽性であった症例が報告されています。また近年注目されている病態として、抗MOG抗体陽性の脳皮質脳炎が挙げられます。この脳炎ではけいれんや意識障害を認め、MRIでは一側の大脳皮質に腫脹を伴う高信号病変を認めます。抗MOG抗体と抗NMDA受容体抗体が同時に陽性となる症例が稀ならずあり、これらの症例では脱髄性疾患と抗NMDA受容体脳炎という二つの疾患の特徴をそれぞれ示すことが知られています。言い換えれば、抗MOG抗体が陽性であっても、それだけでは説明できないような臨床的特徴を持つケースでは、他の抗体が併存する可能性を考えるべきです。なお多発性硬化症では抗MOG抗体が陽性となることは稀です。

以上のように抗 MOG 抗体に関連する中枢神経疾患は実に多彩であり、これは抗アクアポリン 4 抗体と大きく異なる点です。

抗 MOG 抗体に関連する後天性脱髄性疾患のもう一つの重要な特徴は、治療に対する反応性です。抗 MOG 抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎は、陰性例と比較して副腎皮質ステロイドに対する反応性が良いことが知られています。従ってこれらの症例ではステロイド剤が第一選択であり、急性期にはメチルプレドニゾンによるパルス療法が主に施行されます。ステロイドによる治療だけで症状が完全に寛解することが多く、このため神経学的後遺症を残さず予後は良好であることが多いです。

しかしその後再発を起こす例が少なからずあり、特に頻回に再発する症例に対する予防的治療をどのように進めるかが問題となります。ステロイドの少量維持投与により再発を予防できる可能性があります。長期投与に伴う副作用を回避するため、定期的な免疫グロブリン静注療法や免疫抑制剤なども用いられます。さらに再発を予防しなくても長期予後は良好であったとするデータもあり、治療方針に関するコンセンサスは未だ得られていません。

抗MOG抗体関連後天性脱髄性疾患の治療

副腎皮質ステロイドに対する反応性が良い

急性期にはメチルプレドニゾンによるパルス療法が主に施行される

神経学的後遺症を残さず予後は良好であることが多い

再発例が少なからずあり、頻回再発例に対する予防的治療が問題となる

再発予防のための治療方針に関するコンセンサスは未だ得られていない

最後になりますが、抗 MOG 抗体の発見は後天性脱髄性疾患の分類に変化をもたらす可能性があります。抗アクアポリン 4 抗体の発見に伴い、視神経脊髄炎スペクトラム障害という新たな疾患概念が生まれました。これにならって、抗 MOG 抗体陽性の後天性脱髄性疾患を一つの疾患群としてまとめるべきではないかという考え方があります。

この問題を解決するためには、まず、抗 MOG 抗体が疾患の直接的な原因であるかどうかを明らかにする必要があり、今後の重要な課題と言えるでしょう。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>