

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学Ⅱ)



## 研究課題名 視神経脊髄炎の新たなアストロサイトパチーの疾患概念の確立と病態、治療に関する研究

国立精神・神経医療研究センター病院・院長 いとやま やすと  
糸山 泰人

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経病態免疫学

### 【研究の背景・目的】

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica, NMO) は重症の視神経炎と横断性脊髄炎を繰り返す神経難病である。従来より日本では NMO は多発性硬化症 (MS) の一病型と考えられ、視神経脊髄型 MS と呼称され、診断や治療に混乱を来たしてきた。

しかし、私共と Mayo Clinic の共同研究により NMO に特異的なアクアポリン 4 (AQP4) 抗体が発見され、NMO が MS と異なる疾患の可能性を示唆してきた。私共はさらに NMO の病巣において AQP4 の免疫組織学的欠損を明らかにし、本疾患が免疫介在性アストロサイトパチーという新たな疾患概念であることを提唱している。この疾患概念確立と共に免疫病態を明らかにし、NMO の予防及び新規治療法を開発することが研究目的である。

### 【研究の方法】

#### 1. 新たな NMO の疾患概念の確立～免疫介在性アストロサイトパチー

(1) NMO の臨床的疾患概念の構築：当科で集積している 700 例以上の AQP4 抗体陽性症例の臨床及び検査所見を解析する。

(2) NMO の MRI 脳病変の分類と解析：NMO の脳病変をパターン分類し、NMO の臨床症候、頻度や脊髄病変との関連を調べるとともに、MS 病変との比較を行う。

#### 2. NMO の病態解明～AQP4 を標的とするアストロサイトパチーの機序の解明～

(1) 神経病理学的検討：NMO の剖検の脳脊髄を用いて、NMO 病巣の特徴であるアストロサイト傷害と病変形成を光学顕微鏡及び電子顕微鏡を用いて明らかにする。

(2) 髄液の解析：NMO において glial fibrillar acidic protein, S-100 等のアストロサイト関連タンパク濃度を myelin basic protein、neurofilament と比較し、アストロサイト障害をミエリンやニューロンの傷害と比較し、特異性と経過を分析する。

(3) 実験的研究 (in vitro)：AQP4 抗体の培養アストロサイトへの細胞障害性を検討する。また B 細胞マーカーの解析や in vitro で AQP4 抗体産生実験等を行う。

(4) 実験的研究 (in vivo)：実験的自己免疫性脳

脊髄炎に AQP4 抗体を各種の条件で投与し NMO 様病変形成における役割を解析する。

### 3. NMO の発症予防の研究と治療法の確立

(1) AQP4 抗体がなぜ産生されるのか、またどのようにして血液脳関門を突破して発症するのかも不明である。ウイルス感染や AQP4 の共通抗原検索を行い抗体産生の機序を明らかにする。

(2) 診断、治療体制の構築～診療プロトコルの作成：AQP4 抗体測定を含めた NMO の早期診断を進める。また副腎皮質ステロイドの少量投与による再発抑制をはじめとした治療法の開発を行い、QOL の評価を行いその改善を計る。

### 【期待される成果と意義】

わが国では従来 NMO は MS の一亜型と考えられ、診断や治療に混乱をきたしてきた。私どもは NMO に特異的な AQP4 抗体の存在やアストロサイトパチーの病態を明らかにするなかで NMO が MS と異なる疾患であることを明らかにしてきた。この NMO の新たな疾患概念の確立は本疾患の病態解明研究を飛躍的に進め、発症予防や新たな治療法開発に結びつける大きな意義がある。また本邦をはじめアジアでは欧米諸国よりも NMO 患者の割合が高く、その発症予防や有効な治療法開発は患者・家族から切望されている。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*, 130:1224-1234, 2007.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain*, 130:1235-1243, 2007.

### 【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度  
150,600 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.ms.med.tohoku.ac.jp/index.html>