

目 次

1. ご挨拶	日本多発性硬化症協会 会長 荒 井 好 民 …… 1
2. 日本 MS（多発性硬化症）協会のお手伝いをして	
	日本 MS 協会理事 三栄コーポレーション取締役会長 水 谷 裕 之 …… 2
3. 多発性硬化症の B 細胞における Toll-like receptor 9 と免疫調節性機能に関する研究	
	北海道大学大学院医学研究科神経内科 廣 谷 真 …… 3
4. 多発性硬化症および視神経脊髄炎の診断バイオマーカー探索	
	京都大学医学部附属病院 神経内科 小 森 美 華 …… 9
5. Baló 病におけるアストロサイトパチーの解析	
	九州大学大学院医学研究院寄附講座臨床神経免疫学 松 下 拓 也 …… 13
6. 「平成 23 年度医学助成について」のお知らせ ……	18
7. 寄付者ご芳名 ……	19
8. 日本 MS 協会役員名 ……	20
9. 医学顧問団 ……	22
10. あとがき ……	26

ご 挨拶

協会役員、関係者の皆様には益々ご清祥の事と拝察申し上げます。

今回の未曾有の災害で各位におかれましてはそれぞれのお立場で大活躍されたと存じております。誠にご苦労様で御座いました。

また、東北地方の患者の方々と住宅の被害に逢われた方々も避難所でのご不自由な生活を続けておられる方が多いと思われます。一日でも早く仮設住宅の建設など達成され、通常の生活に戻られることをお祈りする次第です。

当協会の一年を振り返りますと、去年は経済環境もあまり良くなく、その結果、協会の収入も限定的でした。その様な環境の中で出来る努力を事務局はいたしました。今年度も経済環境は決して樂觀できないと思いますが事務局は効率の良い運営を心がけ、限られた資源の中で最大努力をする所存ですので、関係者各位のご支援を切にお願い申し上げます。

日本多発性硬化症協会

会長 荒 井 好 民

**日本多発性硬化症協会**

日本多発性硬化症協会について
(略称日本MS協会)

日本MS協会は昭和52年に任意団体として設立以来皆様のご理解とご支援に支えられ、国内では医学者への支援と患者さんへの援助、国際的には多発性硬化症国際連合の加盟団体として医学情報の交換や国際交流を進めてまいりました。当協会の活動資金は専ら善意の方々からのご寄附で賄っております。

多発性硬化症は欧米で多く見られる典型的な神経疾患であり、この病気の特徴としては、女性の患者が男性の患者より多く、特に若い女性で就職・結婚・出産などの大きな環境の変化が起こるときに発症しやすいと考えられています。また、患者の人数が毎年少しずつ増えているとも言われています。しかし、この病気の完治療法は未だに分かっておりません。当協会の目指すところは多発性硬化症の撲滅にあります。そのための手段としてMS患者を支援することと医学研究者への助成を中心に活動しております。

World MS Dayを通じて一般の皆様のMSに対するより一層のご理解を得て、患者の皆様の日常生活の改善と一日も早い完治療法の発見を期待するものです。

〒111-0042 東京都台東区寿4丁目1-2
URL: <http://www.jmss-s.jp>
(電) 03-3847-3561

2011年5月25日(5月の最終水曜日)は
世界多発性硬化症の日です



(M)ultiple (S)clerosis = 多発性硬化症

「多発性硬化症」という難病をご存知ですか？

難病とは、次の4つの要件をみたすものです。

- ・まれな病気(患者数5万人以下)
- ・原因がわからない
- ・効果的な治療方法がない
- ・長期に渡って生活に支障がある

www.worldmsday.org

**日本多発性硬化症協会**

多発性硬化症世界連合の一員として、私達も「World MS Day」に数寄屋橋交差点でこのようなパンフレットを配りました。

日本 MS（多発性硬化症）協会のお手伝いをして

日本 MS 協会理事
三栄コーポレーション取締役会長 水 谷 裕 之

日本 MS 協会は多発性硬化症世界連合の日本における窓口として、世界における MS の最新情報の収集と国内の医学者への情報提供、MS の研究促進、社会教育、患者サービス、募金活動を行うことを目的とし、日本において MS の認知度が今ほどでない 1977 年 1 月に故東龍太郎博士、初代 MS 協会名誉会長（当時日本赤十字社社長）故黒岩義五郎博士、初代 MS 協会医学顧問団代表（当時九州大学医学部教授）と当社創業者の和泉國夫 MS 協会副会長（当時三栄コーポレーション会長）ほか、各界より多数の賛同者の協力、支援を受け、当協会を創立、以来 34 年、菊地清明現 MS 協会名誉会長（元国連大使）、荒井現 MS 協会会長がその志を引き継ぎ現在に至っております。

現在 MS の患者数は日本では約 13,000 人、世界では 200 万人以上いるともいわれておりますが、残念ながらまだ完治する治療薬、方法は見つかっておりません。また欧米では MS の進行を抑えたり、緩和する薬も沢山出て来ておりますが、日本では認可された薬は欧米と比べますと欧米 8 に対し日本は 2 といった現状で MS 治療に関してかなり遅れていることは否めません。

私も当協会の理事を拝命し、丸 5 年になり、MS の患者の方とお会いし、辛いこと、不便なことなど見聞きすればするほど、新しい治療薬がなぜもっと早く認可できないのであろうかと疑問を抱くこともたびたびです。もちろん副作用などあらゆるケースを考えなければならない厚労省の立場も理解しているつもりではありますが、もう少し何とかならないかとの思いが募ります。

冒頭に記した協会の目的実現に努力していくことが、結果として MS の患者の方々のためになると思っており、私も微力ながらもお手伝いしていく所存です。

最後に協会にご寄附いただいた企業、また個人の篤志家の方々の日頃のご支援に感謝するとともに、新たにご支援いただける企業、篤志家を募っております。お知り合いをご紹介いただければ事務局長とともども趣旨説明にあがります。活動資金も不足気味の貧乏協会であります。なにとぞよろしくお願い申し上げます。

平成 23 年 3 月

多発性硬化症の B 細胞における Toll-like receptor 9 と免疫調節性機能に関する研究

北海道大学大学院医学研究科神経内科 廣 谷 真

【緒 言】

多発性硬化症（MS）の発症や再燃に関わる因子のひとつに感染が挙げられており、また近年の MS 有病率上昇の一因として衛生仮説が提唱されているが、これらは MS の免疫動態に自然免疫が深く関与している可能性を示唆する。Toll-like receptor (TLR) は自然免疫における病原体認識分子であるが、その機能は自然免疫にとどまらず獲得免疫もダイナミックに誘導することから近年注目されているレセプターである。自己免疫疾患における TLR の機能は疾患増悪と寛解のいずれにも働くことが報告されており、その詳細な作用機序は不明であるが、最近自己免疫性脳脊髄炎において TLR9 が免疫調節性機能を誘導する可能性が報告された¹⁾。TLR9 は B 細胞と形質細胞様樹状細胞に発現し、非メチル化 DNA (CpG DNA) がリガンドとして同定されている。

一方、B 細胞の液性免疫機能は古くから知られているが、近年 B 細胞のもつ免疫調節性機能が注目されている。その免疫調節の機序として B 細胞より産生される IL-10 の重要性が指摘され、MS では B 細胞の IL-10 産生が低下していることが報告されている²⁾。B 細胞の免疫調節性機能に関わる因子として、樹状細胞の関与や、B 細胞に発現する TLR、B 細胞受容体、CD40 が報告されている。

今回、我々は MS における TLR9 を介した B 細胞の免疫調節性機能について、特にサイトカイン産生に注目して検討した。

【対象・方法】

再発寛解型 MS 患者 36 例（再発期 6 例、寛解期 30 例で寛解期症例は未治療 10 例、IFN β -1a 治療 10 例、IFN β -1b 治療 10 例）と健常者 10 例を対象とした。対象者の末梢血を採取し、Flow cytometry を利用し CD19 陽性 B 細胞表面における CD27、CD80、CD86 と B 細胞内における TLR9 の発現を測定した。また、単核球を分離したのち、磁気ビーズで CD19 陽性 B 細胞を分離、0.25 μ M の CpG DNA (ODN2006) で 24 時間刺激し、ELISA にて上清中の IL-10、IL-12(p40)、TNF- α 、Lymphotoxin (LT) - α を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学医学部倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、文章で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

【結 果】

- (1) CpG DNA 刺激による B 細胞の IL-10 産生は MS 群で有意に低かった。
- (2) CpG DNA 刺激による B 細胞の IL-12 (p40) 産生は再発期 MS 群で有意に高かった。
- (3) CpG DNA 刺激による B 細胞の TNF- α 、LT- α 産生は各群で有意差がなかった。
- (4) インターフェロン治療群と非治療群では CpG DNA 刺激による B 細胞のサイトカイン産生に有意な差を認めなかった。
- (5) メモリー B 細胞における TLR9 の Mean Fluorescence Intensity (MFI) は MS 群で有意に低かった。
- (6) メモリー B 細胞における TLR9 の MFI と B 細胞の IL-10 産生に有意な正の相関を認めた。

【考 察】

ナイーブ B 細胞とメモリー B 細胞はいずれも TLR9 を介して IL-10 産生を誘導しうるが、CpG DNA は一般に TLR9 が高発現しているメモリー B 細胞へ直接的に作用し細胞分化を強く誘導することが報告されている³⁾。今回の結果と併せ、MS のメモリー B 細胞における TLR9 発現の低下が IL-10 産生の低下に影響している可能性が考えられる。

また、B 細胞産生性 IL-10 は Th1 細胞、Th17 細胞、樹状細胞の機能を抑制し^{4,6)}、また調節性 T 細胞の機能を亢進することが報告されており⁷⁾、TLR9 を介した B 細胞への刺激が T 細胞などを含む MS の免疫動態に影響している可能性が考えられる。

【結 論】

MS では TLR9 を介した B 細胞の IL-10 産生が低下しており、TLR9 を介した B 細胞への刺激は T 細胞も含む MS の免疫動態に影響している可能性がある。

【研究協力者】

新野正明 国立病院機構北海道医療センター臨床研究部長
深澤俊行 さっぽろ神経内科クリニック院長
菊地誠志 国立病院機構北海道医療センター副院長
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科教授

【参考文献】

- 1) Marta M, et al. Unexpected regulatory roles of TLR4 and TLR9 in experimental autoimmune encephalomyelitis. Eur J Immunol 38, 565-575, 2008.
- 2) Duddy M, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. J Immunol 178, 6092-6099, 2007.
- 3) Bernasconi NL, et al. A role for Toll-like receptors in acquired immunity : up-regulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells. Blood 101,

4500-4504, 2003.

- 4) Moulin V, et al. B lymphocytes regulate dendritic cell (DC) function in vivo : increased interleukin 12 production by DCs from B cell-deficient mice results in T helper cell type 1 deviation. J Exp Med 192, 475-482, 2000.
- 5) McGeachy MJ, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. Nat Immunol 8, 1390-1397, 2007.
- 6) Korn T, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. Nature 448, 484-487, 2007.
- 7) Mann MK, et al. B cell regulation of CD4+CD25+ T regulatory cells and IL-10 via B7 is essential for recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 178, 3447-3456, 2007.

Hirotsu et al., 1

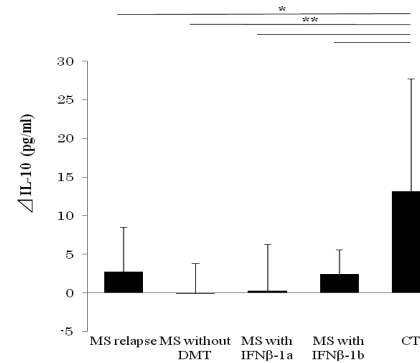
Table 1 Profiles of MS patients and healthy controls.

	N	F:M	mean age (years)	disease duration (years)	EDSS
MS					
Relapsing phase	6	4:2	32.3 ± 14.8	5.6 ± 2.4	4.3 ± 2.9
Remitting phase					
Untreated	10	8:2	37.7 ± 12.7	8.6 ± 5.2	2.1 ± 1.5
Treated with IFNβ-1a	10	7:3	39.6 ± 4.4	9.2 ± 5.5	2.2 ± 1.7
Treated with IFNβ-1b	10	6:4	35.5 ± 9.0	8.1 ± 5.2	2.2 ± 1.9
Healthy control	10	7:3	34.8 ± 11.0		

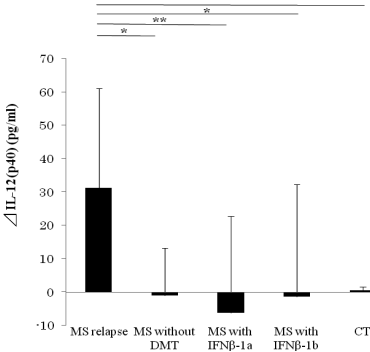
Data represent mean ± SD.

Figure 1

A



B



C

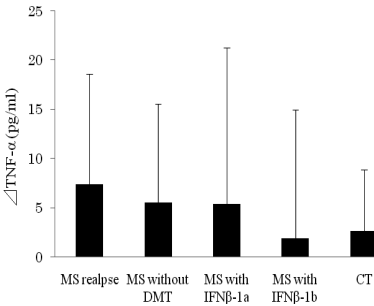
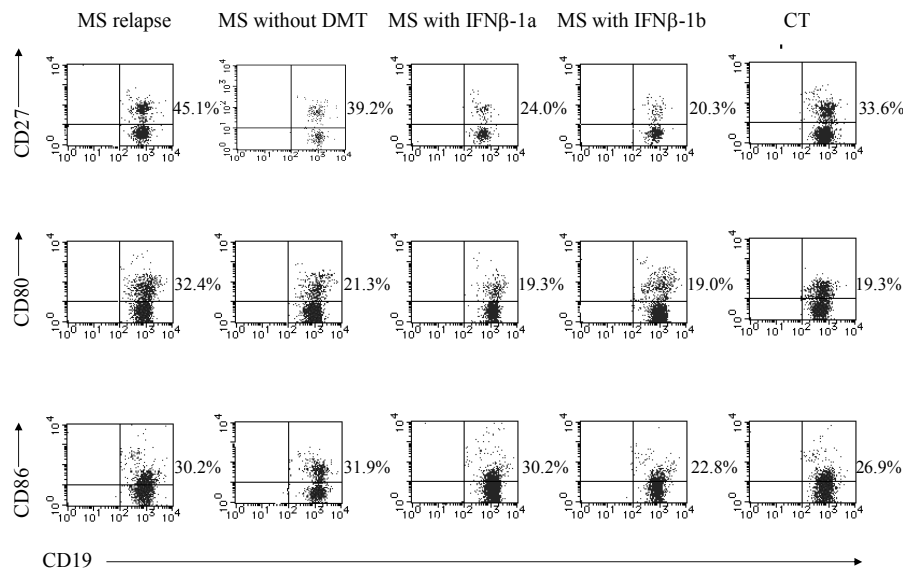
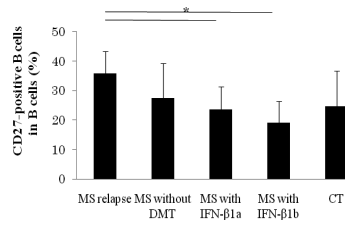


Figure 2

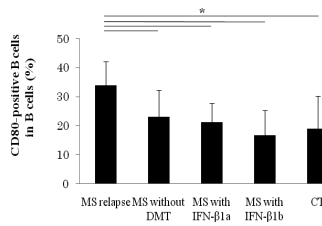
A



B



C



D

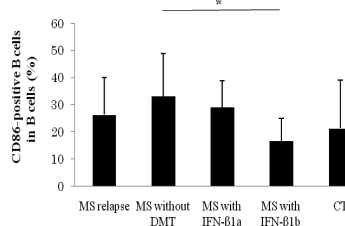
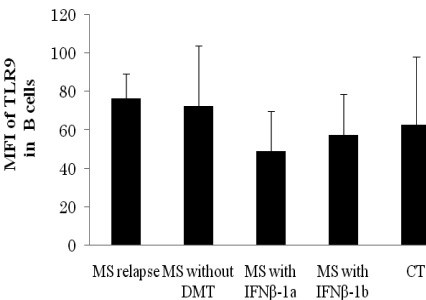
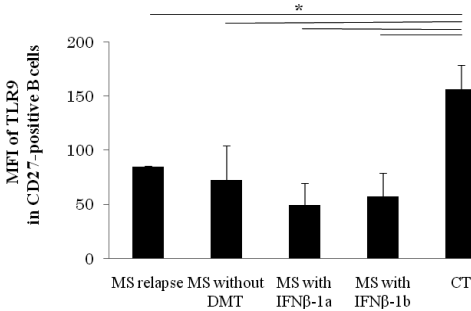


Figure 3

A



B



C

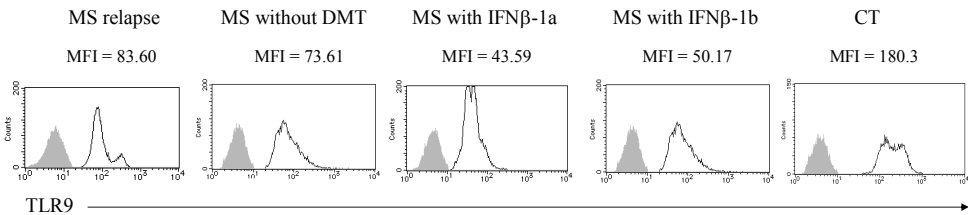
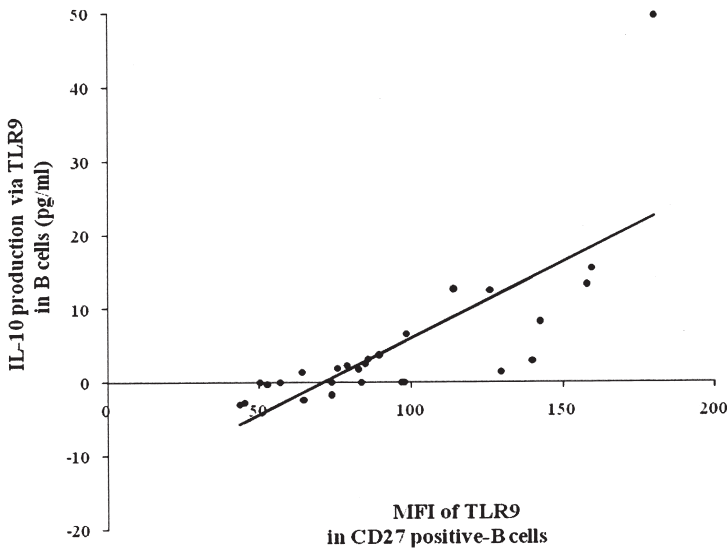


Figure 4



多発性硬化症および視神経脊髄炎の診断バイオマーカー探索

京都大学医学部附属病院 神経内科 小 森 美 華

【はじめに】

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経系の炎症や脱髄、軸索障害、それらの再生過程や再生過程の障害、さらに変性疾患同様の進行機序の関与も想定される非常に多様な側面をもつ疾患である。その多面性から診断、治療に苦慮する症例も少なくない。実際、血中抗アкваポリン 4 (aquaporin 4, AQP4) 抗体陽性群を代表とする病態および治療反応性が MS と異なる一群が存在することから¹⁻³⁾、MS の同一性は確実なものとはいえない。血中抗 AQP4 抗体は視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) の特異的抗体として同定され、診断確定に大きく寄与している。しかし、抗 AQP4 抗体陽性群の示す臨床表現型は、従来の NMO より広いことが明らかになりつつある⁴⁾。また、NMO の診断基準を満たしながら抗 AQP4 抗体陰性の一群も存在する。したがって、診断や治療反応性に有用なバイオマーカーの開発が求められている。本邦においてはその罹患頻度からも MS と NMO の鑑別が重要であり、両者の相違を明らかにできるバイオマーカーの確立によって、最適な治療や新規治療ターゲットの開発が期待される⁵⁾。

脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) は中枢神経系での病態をよく反映する生体試料として、神経疾患の診療で日常的に利用されてきた。近年プロテオミクスアプローチを用いた疾患バイオマーカー探索の手法が開発され⁶⁻⁸⁾、CSF を対象としてより広範な分子レベルでの解析が可能となり、様々な神経疾患の診断や病態理解に役立てる試みがなされている。一方、膨大なデータ量の中から真に重要な病態変化を追いかけることは、臨床と基礎医学の両方面からの解析が必要とされている。

我々は、このような可能性のある技術を応用して、プロテオミクス解析法の中からマグネットビーズを用いたプロテインチップと MALDI 型質量分析計を組み合わせたクリンプロットシステム⁹⁻¹⁰⁾ (図 1) という方法を用いて、病態の相違を反映し、MS と類縁疾患の鑑別可能なバイオマーカーの探索を行った。

【対象・方法】

本研究は当該施設の倫理委員会の承認を得て行われた。診療上の必要に応じ採取した CSF を、遠心分離機を用いた細胞分画除去ののち、 -80°C にて、解析まで凍結保存した。本研究では、MS、抗 AQP4 陽性 NMO、抗 AQP4 抗体陰性 NMO の再発期、寛解期 CSF を対象とし、CSF10 μl からトリブシン処理等の前処理を経ず、逆相を固定化した磁性ビーズを用いてタンパク質・ペプチドを精製、溶出し、MALDI-TOF 質量分析計にてスペクトラムを採取した。まず、質量数 1000-20000Da の範囲において、各 CSF サンプルから安定して得られたスペクトラムを ClinProTools™ や Biotyper™ のアル

ゴリズムを用いて標準化、ピーク認識したのち、多変量解析やパターン解析の手法を用い、疾患群ごとの特徴を検定した。

次に、磁性ビーズを用いて精製、抽出した CSF タンパク質・ペプチドを電気泳動法や液体クロマトグラフィー法を組み合わせで分離し、タンデム質量分析計にて解析、各プロファイルに特徴的な断片の割り出しを行うための基礎実験を行った。

【結 果】

MS 群と抗 AQP4 抗体陽性群の髄液タンパク質プロファイルは、再発期に非常に高い cross validation 値で鑑別が可能であった。このことは、それぞれの CSF プロファイルが、再発期、寛解期の病期を反映して変化することを示唆している。さらに各疾患群のスペクトラムパターンを抽出してパターン認識法という新しい手法を用いて解析したところ、抗 AQP4 抗体陽性群が抗体陰性 NMO 群と類似したプロファイルを持ち、MS 群と再発寛解に関わらず群別できることが示唆された（図 2）。

一方、各プロファイルに特徴的な断片の割り出しを行うための基礎実験については、現在、安定した挙動を示す分子の選定が済み、今後、濃縮や分離方法を検討する。以上の結果から、症例を増やして各疾患の横断的、縦断的サンプルの解析などを行い、再現性を得ると同時に分子特定の手法を開発し、再現性のあるマーカー探索につなげることを試みている。

【考 察】

我々は本研究で、髄液中で変化するタンパク質をそのペプチド断片の質量数の情報から俯瞰的に解析し、髄液タンパク質プロファイルにより疾患群の鑑別が可能であることを示した。この方法は、広く病態の鑑別に役立つ可能性を示唆すると同時に、その根拠となる生化学的変化を示唆しているため、病態の解明や各疾患グループの相違を明確にするためには、実際に疾患の再発、寛解で変化する分子の同定が必要である。このように予断を排した網羅的解析と、それに基づく疾患関連マーカーの解析により、MS と NMO の病態メカニズムの解明や新しい治療ターゲットの開発にせまり得ることを期待している。

【結 論】

ClinProt システムを用いた新規 CSF プロテオミクス解析は、MS のバイオマーカー探索に有効であることが示唆された。

【研究協力者】

京都府立医科大学ゲノム医科学講座 准教授 池川雅哉

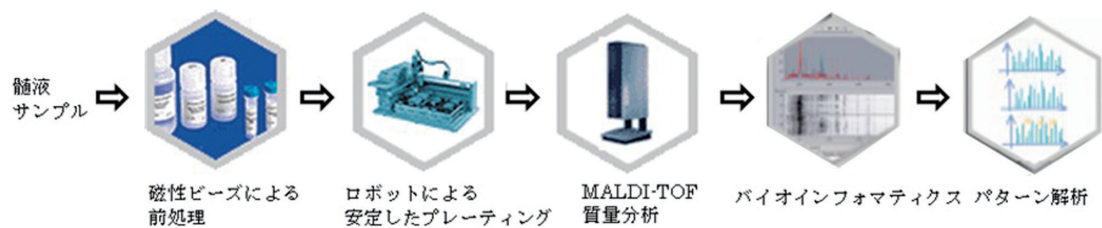
田附興風会 医学研究所 北野病院 副部長 近藤誉之

京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座 教授 高橋良輔、講師 伊東秀文

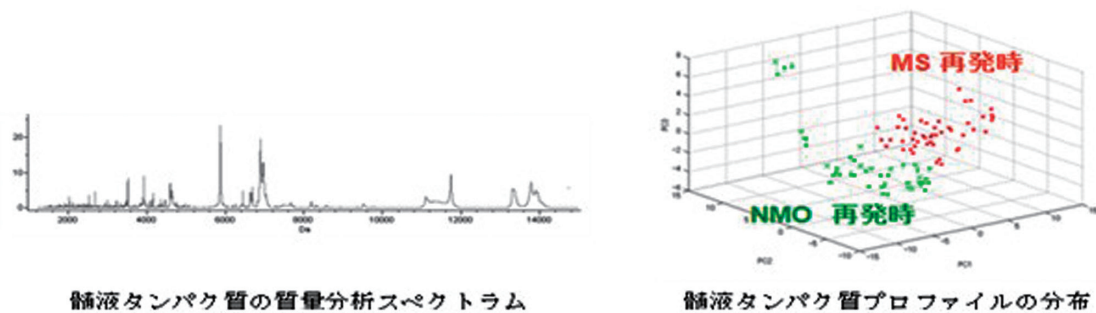
宇多野病院 神経内科 診療部長 田中正美、名誉院長 斉田孝彦

【参考文献】

1. Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Saida T. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis : the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 ; 78 (9) : 990-2.
2. 小森美華、田中正美、村元恵美子、松本理器、村瀬永子、北川尚之、斉田孝彦 . 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討 . *臨床神経学* . 2007 ; 47 (7) : 401-6.
3. Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta (1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 2009 ; 62 (3) : 167-70.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 ; 6 (9) : 805-15.
5. Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127(Pt 7) : 1463-78.
6. Stoop MP, Dekker LJ, Titulaer MK, Burgers PC, Sillevs Smitt PA, Luijckx TM, et al. Multiple sclerosis-related proteins identified in cerebrospinal fluid by advanced mass spectrometry. *Proteomics*. 2008 ; 8 (8) : 1576-85.
7. Stoop MP, Dekker LJ, Titulaer MK, Lamers RJ, Burgers PC, Sillevs Smitt PA, et al. Quantitative Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (MALDI-FT-ICR) Peptide Profiling and Identification of Multiple-Sclerosis-Related Proteins. *J Proteome Res*. 2009.
8. Han MH, Hwang SI, Roy DB, Lundgren DH, Price JV, Ousman SS, et al. Proteomic analysis of active multiple sclerosis lesions reveals therapeutic targets. *Nature*. 2008 ; 451 (7182) : 1076-81.
9. Sekiyama E, Matsuyama Y, Higo D, Nirasawa T, Ikegawa M, Kinoshita S, et al. Applying magnetic bead separation / MALDI-TOF mass spectrometry to human tear fluid proteome analysis. *J Proteomics Bioinformatics*. 2008 ; 1 (7) : 368-73.
10. Komori M, Matsuyama Y., Nirasawa T., Tanaka M., Tomimoto H., Takahashi R., Tashiro K., Kondo T., Ikegawa M. Profiling Cerebrospinal Fluid Proteins in Multiple Sclerosis by CLINPROT System. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*. 2008 ; 1 (S2).



(図1) ClinProt システム



(図2) ClinProt スペクトラムと主成分分析法を用いた疾患の鑑別



Baló 病におけるアストロサイトパチーの解析

九州大学大学院医学研究院寄附講座臨床神経免疫学 松 下 拓 也

【はじめに】

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO)、Baló 病はこれまで、病型の差はあるものの、全て髄鞘の障害を主とする脱髄疾患に分類されてきた。しかし、2004 年、NMO 患者血清中に特異的な自己抗体として NMO-IgG が発見され、2005 年にはその対応抗原がアストロサイトの足突起に豊富に発現する aquaporin-4 (AQP4) であることが同定された。

視神経脊髄炎病巣では AQP4 や glial fibrillary acidic protein (GFAP) の発現が低下し、血管周囲性に抗体や補体の沈着がみられることから、抗 AQP4 抗体が補体と結合してアストロサイトを破壊することが NMO の一次的な機序と提唱されている¹⁾。一方、Baló 病は同心円状の脱髄巣を特徴とし、多発性硬化症の最重症亜型とされる。最近、MS のみならず NMO 例でも Baló 病様の同心円状の脱髄巣がみられることが報告されたため²⁾、私たちは Baló 病剖検脳病巣での AQP4 発現を検討した。その結果、Baló 病では脱髄層も非脱髄層も含めて広汎に AQP4 の発現が低下していることをはじめて見出した³⁾。Baló 病ではアストロサイトにおける GFAP の発現は保たれており、免疫グロブリンや活性化補体の沈着も認めず、Baló 病は NMO とは異なり、抗 AQP4 抗体非依存性のアストロサイトパチーが存在することを明らかにした。

さらに、私たちは MS や NMO の剖検脳を用いて、AQP4 や GFAP、免疫グロブリンや補体の沈着を病理学的に再評価した。その結果、Baló 病のみならず、MS や NMO でも一定の割合で抗体非依存性アストロサイトパチーが存在することをはじめて見出した⁴⁾。

今回、Baló 病におけるアストロサイトパチーの意義をより明らかにするため、アストロサイトとオリゴデンドロサイトを連結する connexin (Cx) 蛋白ファミリーに着目した。Cx 蛋白は細胞間の gap junction を形成する主要な膜 4 回貫通型蛋白質である。Cx が形成する gap junction を通じて分子量 1000Da 以下のイオンや栄養因子、情報伝達物質などを細胞間で交換することで機能的連絡が行われている。中枢神経系ではアストロサイトに Cx43 と Cx30 が主に発現し、オリゴデンドロサイト / ミエリンに Cx32 と Cx47 が主に発現しており、アストロサイト-アストロサイト間、アストロサイト-オリゴデンドロサイト / ミエリン間の形態的支持や機能的連絡に重要な役割を担っている。

【目 的】

今回、Baló 病におけるアストロサイトパチーの意義をより明らかにするため、アストロサイトとオリゴデンドロサイトを連結する connexin (Cx) 蛋白の障害を免疫組織化学的に検討する。さらに、Baló 病患者血清中の抗 AQP4 抗体を測定し、抗体の関与について評価する。

【対象・方法】

病理学的に大脳において同心円状病巣の存在が証明されている Baló 病の剖検標本 4 例を用いた。アストロサイトマーカーとして AQP4、GFAP、Cx43 の免疫染色を、オリゴデンドロサイト / ミエリンマーカーとして、Klüver-Barrera 染色および Cx32、oligodendrocyte-specific protein/claudin-11 (OSP)、myelin-associated glycoprotein (MAG) の免疫染色を施行した。重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の剖検標本 1 例を用いて各種免疫染色の正常発現パターンを確認した。さらに、アストログリオシスにおける Cx43 発現を評価するため、遺伝性痙性対麻痺 2 型 (spastic paraplegia type2 : SPG2) 1 例と、脳炎 2 例、急性期脳梗塞 1 例に対する免疫染色も施行した。脱髄病巣の病期分類は、CD68 陽性マクロファージの浸潤程度により、急性期、亜急性期、慢性期に分類した。また、剖検例とは異なる Baló 病患者 6 例 (5 例は中国人症例、1 例は日本人症例) の血清を用い、間接蛍光抗体法とフローサイトメトリー法で抗 AQP4 抗体を測定した⁵⁾。

【結 果】

MG 症例では、Cx43 は大脳皮質のアストロサイトに広く発現しており、脳血管周囲にも発現が確認された。大脳白質では、皮質より発現は少ないものの、アストロサイトや脳血管周囲への発現が広く認められた。小脳では、バークマングリアに Cx43 発現が認められた。Cx32 は、大脳および小脳白質でミエリンが強く染色された。SPG2 症例では、線維性グリオシスにおける Cx43 発現は著明に亢進しており、また、脳炎症例では、肥大したアストロサイトにおける Cx43 の発現亢進が認められた。急性期脳梗塞病巣では、周辺の反応性アストロサイトにおける GFAP、AQP4 の発現亢進が認められたが、Cx43 の発現は認めなかった。

Baló 病巣については、CD68 陽性マクロファージは全例で著明な細胞浸潤や貪食像が認められ、急性期病巣と考えられた。アストロサイトにおける Cx43 は AQP4 と同様に脱髄層、非脱髄層ともに広範に脱落していたが、GFAP は保たれていた。病巣周囲の正常白質では Cx43 は良く保たれていた。興味深いことに、ミエリン最外層に発現している Cx32 も、全例で脱髄層、非脱髄層を含めて広範に脱落していた。一方、ミエリン層内で tight junction を形成する接着蛋白である OSP/claudin-11 や、ミエリン最内層に発現する MAG は非脱髄層ではよく保たれていた (図 1)。

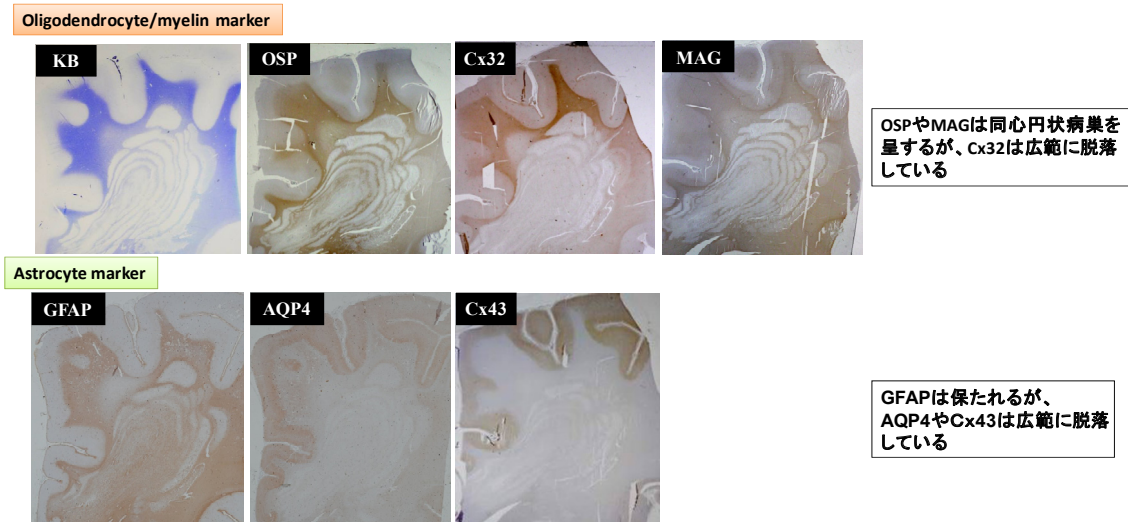


図 1 Baló 病巣における広範な AQP4 や Cx43、Cx32 の脱落

Baló 病巣辺縁の初期病変では、CD68 陽性マクロファージが浸潤し、MAG 脱落が先行する、いわゆる Pattern III 病巣⁶⁾を呈する部位があり、Cx32 や OSP は比較的保たれていたが、Cx43 や AQP4 は既に脱落していた。

Baló 病患者血清中の抗 AQP4 抗体は間接蛍光抗体法、フローサイトメトリー法でも 6 例全て陰性であった。

【考 察】

Baló 病巣における広範な Cx 脱落を初めて見出した。Cx43 脱落に加え、アストロサイトとの相互連絡に関連するミエリン蛋白である Cx32 までも、非脱髄層を含めて広範に脱落していた点は非常に特徴的であった。これまで、Baló 病における同心円状病巣の発症機序として、虚血性変化に類似した、辺縁にストレス蛋白が誘導されることで、次回のアタックに対して抵抗性になるという tissue preconditioning 仮説が報告されていた⁷⁾。しかし、今回の結果から、Baló 病巣では、複数の Cx 蛋白脱落により、広範なアストロサイト-オリゴデンドロサイトの形態的支持、機能的連絡が破綻しているという、新たな可能性が示唆された (図 2)。

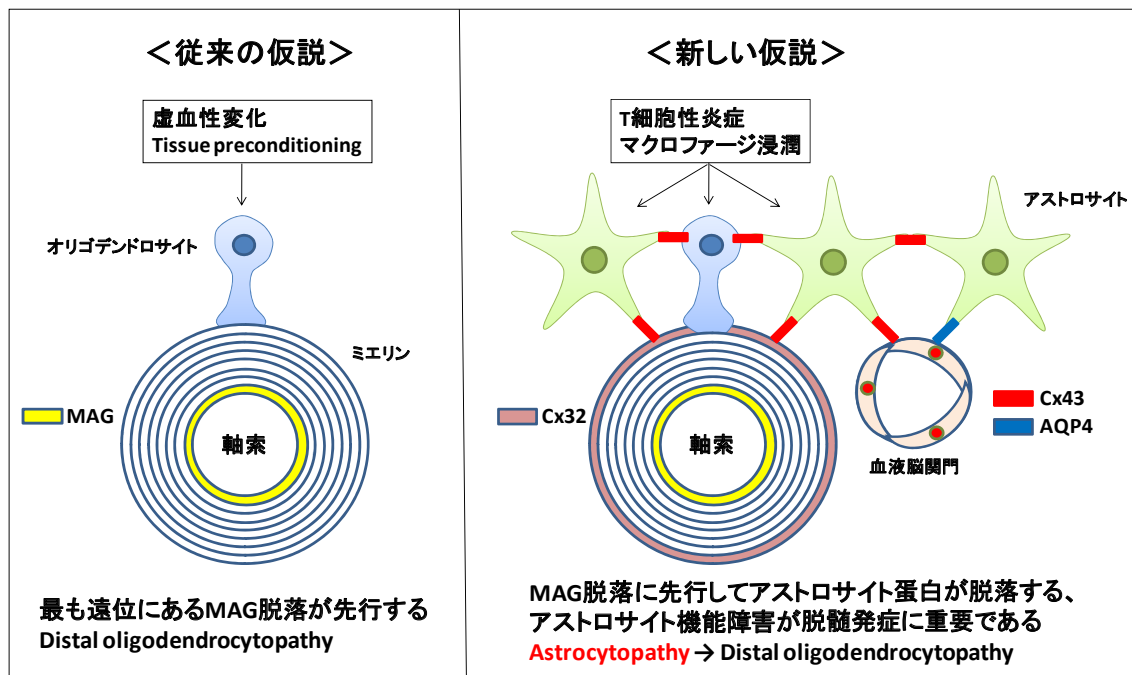


図 2 Baló 病の病態機序（仮説）

動物モデルを用いた実験では、すでにアストロサイト Cx である Cx43/30 ノックアウトマウスや、ミエリン Cx である Cx32/47 ノックアウトマウスでは、双方ともに中枢神経系で広範な脱髄やオリゴデンドロサイトの空胞化をきたすことが報告されており^{8) 9)}、Cx 障害を介した脱髄発症機序が推測されている。

また、Baló 病はこれまで、MS の病理分類で Pattern Ⅲに分類され、MAG と CNPase の選択的脱落と、オリゴデンドロサイトのアポトーシスの特徴とする、dying-back oligodendrocytopathy と考えられてきた。しかし、病巣辺縁の早期病変では、すでに AQP4 や Cx43 の脱落が生じていた点から、oligodendrocytopathy と同時期、もしくはより早期からアストロサイトの機能障害が生じている可能性が考えられた。

Baló 病患者血清中の抗 AQP4 抗体も初めての試みであったが、全例で抗体陰性であり、私たちがこれまでに提唱している、抗体非依存性アストロサイトパチーの可能性を支持する結果であった。

【結 論】

Baló 病では NMO とは異なる抗 AQP4 抗体非依存性アストロサイトパチーが早期から生じており、Cx を介した広範なアストロサイト機能障害が病態に関与している可能性が示唆された。アストロサイトーオリゴデンドロサイト間の機能障害から見た脱髄発症機序解明へのアプローチは新しい試みであり、MS や NMO を含めた脱髄疾患の病態解明や治療法開発へ応用できる可能性がある。

【研究協力者】

九州大学大学院医学研究院神経内科学

真崎勝久、米川智、磯部紀子、吉良潤一

九州大学大学院医学研究院神経病理学

鈴木諭、岩城徹

【参考文献】

- 1) Misu T, et al : Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Brain 130 : 1224-1234, 2007
- 2) Graber JJ, et al : Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. Arch Neurol 66 : 274-275, 2009
- 3) Matsuoka T, et al : Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. Acta Neuropathol 120 : 651-60, 2010
- 4) Matsuoka T, et al : Reappraisal of Aquaporin-4 Astrocytopathy in Asian Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients. Brain Pathology, in press
- 5) Matsuoka T, et al : Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. Brain 130 : 1206-1223, 2007
- 6) Lucchinetti C, et al : Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 47 : 707-717, 2000
- 7) Stadelmann C, et al : Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. Brain 128 : 979-987, 2005
- 8) Sarah E. Lutz, et al : Deletion of astrocyte connexins 43 and 30 leads to a dysmyelinating phenotype and hippocampal CA1 vacuolation. J. Neurosci 29 : 7743-7752, 2009
- 9) D.M. Menichella, et al : Connexins are critical for normal myelination in the CNS, J. Neurosci 23 : 5963- 5973, 2003



「平成 23 年度医学助成について」のお知らせ

日本多発性硬化症協会は下記の要領で医学助成を行います。

- (1) 助成対象は多発性硬化症（MS）に関する基礎または臨床研究とします。
- (2) 助成金は合計 100 万円とし、件数については 2 件以内とします。
(但し、金額及び件数については、本協会の財政等の状況を踏まえ、適宜見直しを行います。)
- (3) 応募資格
MS の基礎または臨床研究に従事する若手研究者を対象とします。
- (4) 応募方法
応募者は所定の申請書に必要事項を記入し（手書きの場合は楷書のこと）、下記の事務局へ郵送して下さい。申請書は事務局へご請求ください。
〒111-0042 東京都台東区寿 4-1-2
日本多発性硬化症協会事務局
問い合わせ先 電話 (03) 3847-3561
E-mail : jmss@sanyeicorp.co.jp
- (5) 申請受付期間
平成 23 年 7 月 1 日から 31 日までとします。
- (6) 審査方法及び通知
選考委員会で審査のうえ、9 月初めにその結果を申請者に書面により通知いたします。
- (7) 平成 23 年度助成金交付日
9 月 1 日以降可及的速やかに行います。

寄付者ご芳名

日本 MS 協会の活動は下記の方々のご支援により行なわれています。

(平成 22 年度賛助会員及び寄付者)

(アイウエオ順、敬称略)

法 人	個 人
アスビオファーマ株式会社	和 泉 国 夫
和 泉 興 産 有 限 会 社	篠 木 絵 理
財団法人 化学及血清療法研究所	中 西 康 晴
杏 林 製 薬 株 式 会 社	藤 原 一 男
株式会社三栄コーポレーション	堀 井 功
田 辺 三 菱 製 薬 株 式 会 社	水 谷 裕 之
帝 人 フ ァ ー マ 株 式 会 社	横 尾 興 蔵
東 北 電 力 株 式 会 社	
バイエル薬品株式会社	
バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社	
株 式 会 社 ユ ア テ ッ ク	

あ　と　が　き

東日本大震災で被害に遭われた方々、そして福島第一原子力発電所近辺にお住まいの方々には心よりお見舞い申し上げます。これからは、一日でも早い復旧・復興をお祈りいたします。

昨年度はニュースレターを発行することが出来ず大変申し訳ありませんでした。今年度は昨年度発表予定でした調査研究報告の分も含めて2年度分の報告を掲載させていただきました。MRIの使用およびアクアポリン4抗体の発見以降MSとNMOとの違いが明確になり、CCSVIとの共同研究がスタートするなどMSの研究は着実にすすんでいるようですが、いまだに完治する治療法は見つかっていません。それでも、友の会や各方面のMS患者様の作文集や写真集などをみるにつけ、むしろMS患者の方々のほうが私よりも元気にそして前向きに生きておられるような気がしてハッとすることたびたびです。本協会も昨年度より長年お世話になった財団法人 精神・神経科学振興財団の傘下を離れ自立いたしました。この変更により活動規模が小さくなるのではないかと危惧いたしましたが、昨年度一年間を省みて決してそのようなことはないと言えます。これもひとえに賛助会員企業様と個人寄附者様方の支えがあったからこそその結果です。この場を借りまして心より御礼申し上げます。本協会は今後とも若手調査研究者への助成や国内での関係医学学会への助成を継続してゆく所存です。是非皆様のご理解とご支援を賜ることが出来ればと思います。

事務局長 相 田 長 利