

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	柳村 文寛
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 855 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	視神経脊髄炎における melanoma cell adhesion molecule の病理学的解析
論文審査委員	主査 教授 柿田 明美 副査 教授 那波 宏之 副査 教授 小野寺 理

### 博士論文の要旨

【背景と目的】多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) は、代表的な中枢神経系自己免疫疾患である。MS はミエリン・オリゴデンドロサイトに発現する何らかの分子が自己抗原と推測されている。NMOSD はアストロサイト足突起にある水チャネル分子アクアポリン 4 (aquaporin-4: AQP4) が自己抗原である。MS の原因は未だ不明のままだが、NMOSD は液性免疫による補体介在性のアストロサイト傷害が中核の病態である。しかし AQP4 抗体が、血液脳関門を超えてアストロサイトの AQP4 分子を認識する機序は不明である。MS では、細胞浸潤機構の重要分子として melanoma cell adhesion molecule (MCAM) の関与が唱えられている。MCAM は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子で、T 細胞と血管内皮細胞の接着、T 細胞の血管外遊走に関与し、MCAM 陽性 T 細胞はインターロイキン (interleukin: IL) - 17 を産生し、IL-17 が脳血管関門の破綻を引き起こすと考えられている。実際 MS の再発時の脳脊髄液中や活動性病変では MCAM 陽性 T 細胞が増加し、MS 動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎では MCAM 陽性 IL-17 産生 T 細胞の中枢神経系への浸潤が示されている。申請者は、NMOSD においても、MCAM 陽性 IL-17 産生 T 細胞が、IL-17 を介し血液脳関門を傷害し、AQP4 抗体の侵入を惹起し、その結果としてアストロサイトが傷害されるとの仮説をたて、NMOSD 脊髄病変における T 細胞と MCAM 発現を免疫組織化学的に検討した。【方法】対象は、NMOSD 剖検例 7 例 (51 病変) と、非中枢神経疾患剖検例 5 例とし、脊髄組織に浸潤している炎症細胞を検討した。次に MCAM 分子発現検討のために、NMOSD の 3 例 (38 病変) における MCAM 陽性単核球の有無、MCAM 陽性 T 細胞の密度 (単位面積当たりの個数)、T 細胞中の MCAM 陽性細胞の割合、MCAM 陽性血管の有無を解析した。病変部位は、既報に基づき、initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA), inactive lesions (IA) に分類した。【結果】病変に浸潤する炎症細胞を解析し、MCAM 陽性単核球を IL/EA の 86%、LA の 75%、IA の 22% に認めた。抗 MCAM 抗体と抗 CD3 抗体を用いた免疫蛍光二重染色では、MCAM 陽性 T 細胞の密度および T 細胞中の MCAM 陽性細胞の割合は、LA と IA に比して IL/EA で有意に高かった。MCAM を発現する血管の割合も、LA と IA に比して IL/EA で有意に高かった。さらに IL/EA において MCAM 陽性 T 細胞が MCAM 陽性血管と近接する像を認めた。【考察】NMOSD の早期脊髄病変では、T 細胞と血管壁にて増加している MCAM が病態の背景にあると考えた。NMOSD の脊髄病変は CD8 陽性 T 細胞が優位であること、CD8 陽性 T 細胞では IL-1 $\beta$  と IL-6 によって MCAM の発現が誘導されること、NMOSD の再発時の脳脊髄液では IL-1 $\beta$

と IL-6 が上昇することから、NMOSD において IL-1 $\beta$  と IL-6 が T 細胞の MCAM の発現誘導に影響を与える可能性がある。また、NMOSD の病変には活性化マクロファージなどの自然免疫細胞の浸潤が多いこと、MS やクローン病の病変ではマクロファージから産生された tumor necrotic factor (TNF) が血管内皮での MCAM 発現を誘導する可能性があることから、NMOSD ではマクロファージから産生された TNF が血管壁の MCAM 発現を誘導している可能性がある。さらに、IL-17 を産生する CD4 陽性 T 細胞 (T<sub>H</sub>17 細胞) の 50%以上、IL-17 を産生する CD8 陽性 T 細胞 (T<sub>C</sub>17 細胞) の 5-15%が MCAM を発現すること、IL-17 はタイトジャンクション分子を傷害し、脳血管内皮細胞からケモカイン CCL2 の放出を促し、CD4 陽性リンパ球の血管外遊走を増加させること、IL-17 は炎症局所に好中球の遊走を促し自己免疫疾患の病態に関与することから、MCAM 陽性 T 細胞が産生する IL-17 によって血液脳関門の破綻と炎症局所への好中球の遊走が誘導され、NMOSD の初期病変が形成される可能性がある。

#### 審査結果の要旨

視神経脊髄炎 (NMOSD) は視神経と脊髄を侵す中枢神経系自己免疫疾患である。アストロサイトの血管足突起に発現するアクアポリン 4 (AQP4) 水チャネルに対する自己抗体が、補体と共に作用し、アストロサイトを傷害することで発症する。本研究は、血液に存在する AQP4 抗体が血液脳関門を越えてアストロサイト上の AQP4 分子を認識する過程を明らかにする目的で、剖検脊髄を用い病理学的な解析を行ったものである。

その結果、1) 免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、T 細胞と血管内皮細胞の接着および T 細胞のインターロイキン (IL)-17 産生に関連する melanoma cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞は、NMOSD の早期活動病変に多く浸潤した、2) MCAM を高発現する血管は、NMOSD の早期活動病変に多く存在した、3) 早期活動病変に MCAM 陽性 T 細胞が MCAM 陽性血管と近接する像を認めた。これらの所見から、T 細胞と血管の MCAM が相互に作用することで、活性化した T 細胞が血液脳関門を通過し、脊髄実質で IL-17 を産生することで血液脳関門が破壊され、結果、AQP4 抗体が流入し、NMOSD に特有の病変を形成する可能性が示唆された。

以上より、本研究は NMOSD における AQP4 抗体・補体・MCAM 陽性 T 細胞の関与と、MCAM が新たな治療標的となる可能性を指摘した点に、学位論文としての価値を認める。