

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 荒川 武蔵
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 572 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
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病理所見の多様性について

論文審査委員 主査 教授 高橋 均
副査 教授 柿田 明美
副査 教授 西澤 正豊

博士論文の要旨

背景と目的: 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は脊髄と視神経に病変の主座を置く中枢性炎症性脱髄疾患である。NMO ではアクアポリン 4 (aquaporin-4: AQP4) 水チャネルを標的とする自己抗体が血清中から検出され、病理学的には広範な AQP4 染色性低下を伴う補体介在性の破壊性炎症性脱髄を認める。これらの知見から、AQP4 抗体がアストロサイト血管足突起上の AQP4 分子に結合し、補体介在性にアストロサイトを障害することで NMO 病変が形成されると想定されており、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) とは異なる疾患であると考えられている。アクアポリンは水分子を選択的に効率よく透過させる膜蛋白であり、AQP4 は中枢神経系における主要な水チャネルである。血管周囲と軟膜下、及びシナプスを囲むアストロサイトの足突起に主に発現し、水の恒常性維持に関与している他、脳室や蝸牛の上衣細胞、網膜の Müller 細胞など、視神経と脊髄に限らず広く発現している。末梢臓器では腎、胃、肺、骨格筋などで AQP4 の発現が見られる。NMO は視神経や脊髄など特定の部位に病変を呈しやすいが、延髄最後野や視床下部など既存の概念を越えて多彩な病変を形成することが明らかになっている。このような NMO 病変の部位による差異を生じる機序を解明するために、NMO 病変の部位による特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。

方法: 脱髄範囲を超えた広範な AQP4 染色性低下、及び血管中心性の活性化補体の沈着を伴う破壊性炎症性脱髄を脊髄に認める 7 症例の剖検脳を、neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOsd) 症例として解析の対象とした。NMOsd 症例のうち、2 症例は血清の AQP4 自己抗体が陽性、5 症例は未解析であった。その他に MS 3 症例、対照 4 症例の剖検脳を解析した。脊髄、視神経、大脳白質、大脳皮質、脳幹、小脳の各部位について病理学的検索を行った。

結果: NMOsd の視神経、大脳白質、脳幹の病変では、脊髄病変と同様に AQP4 の広範な低下を伴う補体介在性の破壊性炎症性脱髄が観察された。NMOsd の大脳皮質では、AQP4 を豊富に発現しているにも関わらず、活性化補体の沈着や破壊性脱髄、実質への炎症細胞浸潤を認めなかった。しかし、萎縮して細胞質が好酸性となった神経細胞を皮質第 II 層に認め、ニューロピルの粗造化とグリオーシス、活性化ミクログリアの浸潤を第 II 層に認めた。さらに AQP4 発現については、第 II 層以下では保たれていたが、第 I 層のニューロピルとアストロサイトでは低下を認めた。大脳皮質の髄膜には T 細胞を主体としたリンパ球浸潤を認

めたが、MS で報告されている髄膜リンパ濾胞類似構造は認めなかった。延髄最後野の病変では、選択的な AQP4 喪失と血管中心性の補体沈着、炎症細胞の浸潤を認めた。しかし、組織構築の破壊は明らかでなく、脱髄の有無については評価が困難であった。NMOsd の小脳では、神経細胞脱落や脱髄、AQP4 染色性の変化、炎症や活性化補体の沈着などの病理変化は見られなかった。

考察: NMO では同一症例の中中枢神経内においても、部位によって補体や AQP4 の病理変化が異なっており、視神経脊髄型、大脳皮質型、延髄最後野型の 3 型に分けられることを申請者は見出した。AQP4 抗体が病変を形成する機序として、補体依存性の細胞障害、抗体依存性の細胞障害、AQP4 内在化などでは、NMO 病変には部位によって異なる 3 型が存在することや、小脳には病理変化を認めないことは説明できない。AQP4 のアイソフォームの違いや補体制御因子の共発現状態の違いなどを想定して、さらなる検討が必要である。

結論: NMO の中枢神経系での病理変化は、視神経脊髄型、大脳皮質型、延髄最後野型の 3 型に分けられ、部位によって AQP4 や活性化補体の反応は異なっていた。

審査結果の要旨

視神経脊髄炎 (NMO) は、アクアポリン 4 (AQP4) 抗体を疾患特異的バイオマーカーとし、視神経・脊髄に病変の主座を置く中枢神経系自己免疫疾患である。NMO は中枢神経系の部位によって異なる病理像を示すことから、申請者らは剖検脳を用いて、NMO の病理所見の多様性について系統的に解析した。

その結果、1) 脊髄、視神経、大脳白質には、活性化の補体と免疫グロブリンの血管への沈着、広範な AQP4 の発現低下を認め、AQP4 抗体による補体介在性アストロサイト傷害と、続発する炎症性、破壊性の炎症病変が確認された、2) 延髄最後野には、活性化補体の血管への沈着と AQP4 の発現低下を認めたが、組織構築の破壊は明らかではなかった、3) 大脳皮質では、補体介在性の炎症性脱髄は見られず、皮質 II 層を中心とした神経細胞の減少と、AQP4 発現が低下したアストロサイトを I 層に認めた。一方、小脳では AQP4 の発現は保たれ、病理変化は認められなかった。

以上より、本研究は中枢神経系の部位による NMO 病変の不均一性と、その背景にある病態形成機序の多様性を明らかにした点に、学位論文としての価値を認めた。