

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 穂苅 万李子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 708 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 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 Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica
(視神経脊髄炎の前部視覚路障害における臨床病理学的特徴)

論文審査委員 主査 教授 笹岡 俊邦
副査 教授 五十嵐 博中
副査 教授 小野寺 理

博士論文の要旨

【背景と目的】 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系の自己免疫疾患であり、疾患特異的なアクアポリン 4 (aquaporin-4; AQP4) 抗体と視神経炎・脊髄炎を特徴としている。炎症性脱髄疾患である多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) では、近年、炎症病態に加えて神経変性病態が併存し、予後に大きく影響する可能性が指摘されている。このため炎症抑止だけではなく、神経保護を視野に入れた治療戦略が必要である。そこで申請者らは、NMO の前部視覚路障害の免疫病理学的解析から、NMO に存在する glia-neuron interaction を介した神経変性病態の詳細を明らかにすることを目的とした。

【方法】 臨床神経眼科学的検討及び神経放射線学的検討とその予後解析 (NMO 17 例, MS 16 例) を後方視的に行った。病理学的検討では剖検脳組織 (NMO 13 例, MS 7 例, 対照疾患 8 例) を用いた免疫組織学的解析を行った。

【結果】 (1) 臨床神経眼科学的検討から、NMO では MS と比較して視神経炎発作時の平均視力が悪く、視野障害を示す mean deviation 及び corrected pattern standard deviation の平均数値が悪く、全視野欠損の割合が高かった。(2) 神経放射線学的検討から、NMO では MS と比較して視神経炎発作時の造影病巣が長かった。Optic perineuritis パターンの造影効果を約半数で認めた。(3) 網膜光干渉断層計を用いた網膜検査から、NMO の病眼において網膜神経線維層は、MS 病眼と比較して優位に菲薄化していた。(4) 視機能の予後解析から、0.1 logMAR まで視力が回復するために要する期間が、NMO では MS と比較して長く、視力の回復に至らない症例も存在した。(5) 神経病理学的検討から、NMO 視神経炎病巣では血管周囲性の活性化補体の沈着と AQP4 分子の喪失を伴う炎症性アストロサイト障害を認め、周辺の軟膜の肥厚および軟膜中隔の破壊とマクロファージや T 細胞を主体とした炎症細胞浸潤を認めた。NMO の補体介在性のアストロサイト障害を伴う視神経炎病巣の変性・腫大軸索の割合は、疾患対照群及び MS と比較して、plaque と periplaque white matter (PPWM) で増加していた。腫大軸索内のミトコンドリア含有体積は、疾患対照群と比較して、plaque と PPWM で増加していた。さらにミトコンドリア動態に関連するイオンチャネル分子 transient receptor potential melastatin 4 の発現が、plaque と PPWM の腫大軸索で疾患対照群と比較して上昇していた。Axon-specific mitochondria docking protein である syntaphilin 分子の発現も、変性

軸索内のミトコンドリア増加部位に一致して亢進を認めた。一方、NMO の網膜では活性化補体の沈着を伴わないものの、Müller 細胞における AQP4 分子の喪失と水平細胞の軽度喪失を認めた。尚、菲薄化した網膜神経線維層では AQP4 分子の保持されたアストロサイトと神経節細胞の減少を認めることから、網膜神経線維層の菲薄化は視神経炎からの二次的な逆行性神経変性と考えられた。

【考察と結論】 アストロサイトパチーである NMO では、アストロサイトないし Müller 細胞における AQP4 分子の特徴的な動態変化を伴うと共に、脱髄領域を超えて、ミトコンドリア異常を伴う神経変性病態を認める。以上から NMO では、AQP4 抗体と補体によるアストロサイト障害（免疫病態）を基盤として、さらに重度の神経変性が加わることにより、重篤で予後不良な視機能障害が出現する可能性がある。今後、免疫制御と神経保護の観点からの薬剤開発が期待される。

審査結果の要旨

視神経脊髄炎（NMO）は自己免疫性神経疾患であり、疾患特異的なアクアポリン 4（AQP4）抗体と視神経炎・脊髄炎を特徴としている。炎症性脱髄疾患である多発性硬化症（MS）では、近年、炎症病態と神経変性病態の併存の可能性が指摘され、炎症抑止及び神経保護に向けた治療戦略が必要である。本研究は NMO の前部視覚路障害の免疫病理学的解析から、NMO に存在する *glia-neuron interaction* を介した神経変性病態の解明を目的とした。

臨床神経眼科学的及び神経放射線学的検討と予後解析を後方視的にを行い、さらに剖検脳組織にて免疫組織学的解析を行った。

(1)臨床神経眼科学的検討から、NMO では MS と比較し視神経炎発作時の視機能が低下していた。(2)神経放射線学的検討から、NMO では MS と比較し視神経炎発作時の造影病巣が長く、Optic perineuritis パターンの造影効果を約半数で認めた。(3)網膜光干渉断層計の所見は、NMO 病眼の網膜神経線維層は、MS 病眼より菲薄化していた。(4)視力回復に要する期間は、NMO では MS より長く、視力回復に至らない症例も存在した。(5)神経病理学的検討から、NMO 視神経炎病巣では補体沈着と AQP4 分子の喪失を伴う炎症性アストロサイト障害を認め、周辺の軟膜の肥厚および軟膜中隔の破壊と炎症細胞浸潤を認めた。NMO の補体介在性のアストロサイト障害を伴う視神経炎病巣の変性・腫大軸索の割合は、疾患対照群・MS と比較し増加していた。腫大軸索内のミトコンドリア含有体積は、疾患対照群と比較し増加していた。一方、NMO 網膜では Müller 細胞における AQP4 分子の喪失と水平細胞の軽度喪失を認めた。尚、菲薄化した網膜神経線維層では AQP4 分子の保持されたアストロサイトと神経節細胞の減少を認め、網膜神経線維層の菲薄化は視神経炎からの二次的な逆行性神経変性と考えられた。

NMO では、アストロサイトないし Müller 細胞における AQP4 分子の特徴的な動態変化を伴うと共に、脱髄領域を超えて、ミトコンドリア異常を伴う神経変性病態を認める。以上から NMO では、AQP4 抗体と補体によるアストロサイト障害（免疫病態）を基盤として、重度の神経変性が加わり、重篤で予後不良な視機能障害が出現する可能性が考えられた。今後、免疫制御と神経保護の観点からの薬剤開発が期待される。

本研究は、NMO の病態解明と治療法開発に発展にするものであり、学位論文として妥当であると判断した。