

2021年3月29日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

視神経脊髄炎関連疾患の新規分類方法を発表 アストロサイト傷害性疾患の研究に貢献が期待

【研究のポイント】

- 視神経脊髄炎^{注1} 関連疾患における病理学的病期分類を初めて発表。
- 補体^{注2} の活動とアストロサイト^{注3} 形態により4つに分類ができることが判明。
- アストロサイトが関連する疾患の病態解明や治療開発につながると期待される。

【研究概要】

視神経脊髄炎関連疾患は、国の指定難病の一つで、神経の繊維を「絶縁」する役目を持つ髄鞘が壊れ、神経線維がむき出しになってしまう多発性硬化症の類縁疾患です。東北大学病院脳神経内科学分野の三須講師らの研究グループは、視神経脊髄炎関連疾患について新規の病理学的分類を発表しました。これまで、疾患の時期(病期)におけるアストロサイトの変化を指標とした分類基準がなかったこともあり、疾患の初期にアストロサイトがどのように傷害されて神経障害が進み、どのような時間経過で神経組織が修復する過程に移行するのか不明でした。本研究は、アストロサイトの傷害によって引き起こされる視神経脊髄炎関連疾患の病変について、疾患の時期による特徴の違いを初めて明らかにした重要な報告です。本研究によって、アストロサイト傷害性疾患を含む神経疾患が引き起こされる仕組みについて、さらなる解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2021年3月12日付 *Brain* 誌(電子版)で掲載され、2021年5月12日付で *Brain* 誌に正式に掲載されます。

【研究内容】

視神経脊髄炎関連疾患は国の指定難病の一つで、神経の繊維を「絶縁」する役目を持つ髄鞘が壊れ神経線維がむき出しになってしまう多発性硬化症^{注4}の類縁の疾患と考えられていました。関連疾患全体での有病率は10万人あたり約10~20人で、約30000人の患者がいると推定されています。我々の研究グループは、視神経脊髄炎関連疾患は神経細胞そのものではなくアストロサイトの傷害が原因となっておこる新しいタイプの疾患であることを明らかにしています。しかし、疾患の初期にアストロサイトがどのように傷害されて神経障害が進み、どのような時間経過で神経組織が修復する過程に移行するのか明らかになっていません。その1つの要因として、疾患の時期(病期)におけるアストロサイトの変化を指標とした分類基準がないことがありました。

今回、東北大学病院脳神経内科の高井良樹(たかい よしき)助教、三須建郎(みす たつろう)講師、東北大学大学院医学系研究科神経内科分野青木正志(あおきまさし)教授らの研究グループは、視神経脊髄炎関連疾患の原因となる細胞であるアストロサイトについて、形態や病態マーカーの変化などに基づいた疾患時期の分類を報告しました。

アストロサイトの形態異常から以下の4期に分類されることが解りました。

1. **アストロサイト融解期**: 自己抗体および自然免疫の一つである補体によってアストロサイトが傷害され、細胞が広範に壊れてなくなってしまう。病態マーカーとして、アクアポリン4タンパク質の消失が観察される。補体によってできた膜に空いた穴(膜侵襲複合体^{注2})が広く観察され、壊れたアストロサイトの断片が免疫細胞に取り込まれた(貪食された)像などが観察される。
2. **前駆細胞発現期**: 広範囲にアストロサイトが破壊され、その結果さらに組織が傷害された状態で、新しくできたアストロサイトが出現し始める時期。一部に膜侵襲複合体が観察されるが、多くのアストロサイトは壊れて溶けてしまった後である。一方で活発な免疫細胞(貪食細胞)によって髄鞘が傷害される。2か月以内の疾患初期に認められる。
3. **原形質細胞発現期**: 傷害を受けた組織に特徴的な星形の形態を示すアストロサイトが広く確認される時期。この時期には炎症細胞はほとんど認められない。広く髄鞘が破壊された領域には、膜侵襲複合体は観察されず、補体が活性化した中間産物であり、抗体が結合する目印となるC3dの蓄積が認められる。
4. **神経膠症^{注5}期**: 成熟したアストロサイトが密に増殖して傷害された領域全体を覆う時期。壊死が強い領域が多く、網目状に組織が傷害されているため組織が軟らかくなっていることが多い。C3dが慢性的に蓄積し、補体により生じた慢性的な病変であることが示唆される。これは、多発性硬化症とは異なる特徴と考えられる。

結論: このように細胞傷害期から組織修復期においてアストロサイトがどのような役割を

果たすのが重要な鍵となる。本研究によって、アストロサイトが傷害されることで起きる病状の時期の分類が解明されたことで、今後アストロサイトが関連する視神経脊髄炎関連疾患や他の炎症性疾患の病態解明や治療法の開発がさらに進むことが期待されます。今回の発見によりこれまで未解明であった神経疾患の病態理解が一層進むことが期待されます。

支援:本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 視神経脊髄炎:近年、抗アクアポリン 4 抗体によって生じる中枢神経系の自己免疫疾患と考えられている。アストロサイトに発現するアクアポリン 4 に対する抗体・補体による傷害によって生じる。
- 注2. 補体・膜侵襲複合体:補体が活性化する過程で、初めに C1 や C3 といった因子が活性化し、様々な因子が次々と活性化して最終的に C9 を含む膜侵襲複合体を細胞に形成して細胞を溶かしてしまう。組織における C3d は C3 の活性を意味し、C9 は膜侵襲複合体の形成を意味する。
- 注3. アストロサイト:中枢神経内の星状の細胞で、昔から組織構造を支える支持細胞と言われた。血管を裏側から覆う足突起を伸ばして血液脳関門を形成して脳を保護するとともに、様々な代謝に関わり脳の恒常性維持に深くかかわる。
- 注4. 多発性硬化症:自己免疫性に髄鞘が脱落する疾患で、病変はグリオーシスにより硬化する特徴がある。以前は視神経脊髄炎も同じ疾患とされたが、現在は異なる疾患と考えられている。
- 注5. 神経膠症:別名グリオーシスともいう脳内のアストロサイトの反応性増加を意味する。病的状態のせいで軟らかくなくなった組織を回復させる一方、組織が過剰に硬くなってしまうと、逆に修復を阻害する要素ともなる。

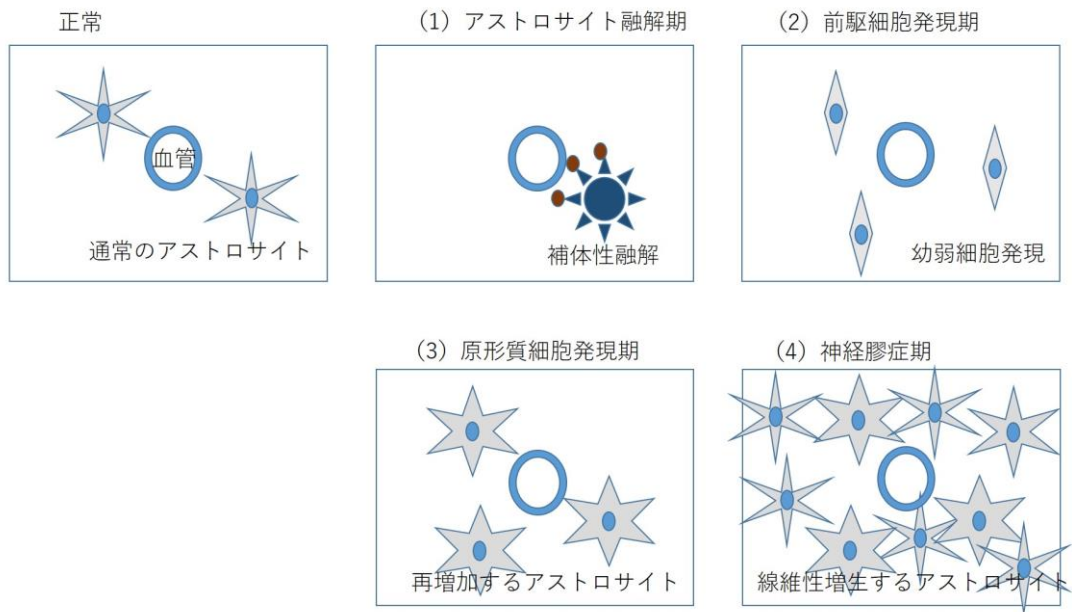


図1. アストロサイトの疾患時期の分類

アストロサイトは正常では、中枢神経内に広く分布し、特に血管周囲等から足突起を伸ばして、血管を裏打ちするように指示している。疾患初期には、まず (1) 血管から自己抗体や補体による影響を受けると、伸ばしている足突起から補体による影響を受けて、病変部分のアストロサイトが溶けて脱落する。アストロサイトが分泌する様々な因子の供給や代謝機能が損なわれ、その病変局所の神経細胞の生死に影響することとなる。疾患初期には、徐々に (2) 新しいアストロサイトが発現してきて組織が修復をされ始めるが、脱髄などはまだ続いている時期にあたる。初期を過ぎると、(3) アストロサイトは概ね活性化して、特徴的な形を持つアストロサイトが増殖するようになり、(4) やがて病変組織全体を覆うように密生し、組織が固くなったり(線維化)してしまう。

【論文題目】

Title: Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders

Authors: Yoshiki Takai, Tatsuro Misu, Hiroyoshi Suzuki, Toshiyuki Takahashi, Hiromi Okada, Shinya Tanaka, Kenji Okita, Shunichi Sasou, Mika Watanabe, Chihiro Namatame, Yuki Matsumoto, Hirohiko Ono, Kimihiko Kaneko, Shuhei Nishiyama, Hiroshi Kuroda, Ichiro Nakashima, Hans Lassmann, Kazuo Fujihara, Yasuto Itoyama, Masashi Aoki

タイトル: 視神経脊髄炎関連疾患における補体介在性アストロサイトパチー病期分類

著者名: 高井良樹、三須建郎、鈴木博義、高橋利幸、岡田宏美、田中伸哉、大喜多賢治、笹生俊一、渡辺みか、生田目知尋、松本勇貴、小野紘彦、金子仁彦、西山修平、黒田宙、中島一郎、ラスマン・ハンス、藤原一男、糸山泰人、青木正志

掲載誌名: Brain

DOI: 10.1093/brain/awab102

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学病院脳神経内科学

講師 三須 建郎 (みす たつろう)

電話番号: 022-717-7189

Eメール: misu@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8931

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp