

多発性硬化症—病態研究と再発予防治療の最新の動向

金沢医科大学 神経内科学

部門教授 松井 真

多発性硬化症（以下 MS）は、中枢神経系の髄鞘（ミエリン）構成蛋白に対する自己免疫機序が想定されている炎症性脱髄疾患である。通常、急性増悪期に1-2週間かけてピークに達した症状が1-2ヶ月かけて改善し、症状のない安定期を経て、再び急性増悪が起こるといった再発・寛解型の経過をとることが多い。これは、中枢神経系でも、脱髄を起こした軸索が正常に機能していれば、乏突起膠細胞によってミエリンが巻き直されるために、神経伝導が回復して症状が軽快するためと考えられている。しかし近年、病初期の段階からある程度の神経軸索の障害が起こり、MSの再発が繰り返された結果、個々の再発自体が小規模のダメージを残すだけであっても、年余にわたって蓄積すれば不可逆性の神経障害となって日常生活活動（ADL）を制限するに至るという事実が知られるようになった。このため、再発予防手段として様々な治療薬が開発され、治験を経て実用化されている。しかし、急性期の治療については、現在までのところ火事場で大量の水を掛けるという類いの治療法しか行われていない。さらに、長期の経過中には、明らかな再発がなくても機能障害が進行する患者群が存在することから、MSは炎症性疾患としての側面の他に、変性疾患に類似した側面を持ち合わせていることが知られている。そこで今回の講演では、従来の研究により解明されたMSの病態機序のあらましを解説し、次に現時点で使用可能な治療法がその図式の中でどのような位置づけにあるかを指摘し、最後に今後の創薬の方向性を論じてみたい。

ところで、自己免疫機序が想定されているMSの治療法を開発する場合、免疫応答の afferent limb と efferent limb に分けて考える必要がある。前者には2つの経路があり、抗原提示細胞により主要組織適合性抗原上に提示された抗原ペプチドを、適切なT細胞受容体を介してTリンパ球が認識する機構（細胞性免疫）と、免疫グロブリンを表面に備えたB細胞が特異抗原と出会い、ヘルパーT細胞との相互作用を経て活性化する機構（液性免疫）が挙げられる。Efferent limb は、afferent limb で感作された自己抗原応答性を持ったT細胞あるいはB細胞、さらにはB細胞がプラズマ細胞に分化して産生する自己抗体が、実際の標的抗原を認識し攻撃を開始する段階である。具体的なMSの病態機序の研究は、免疫学的に多様性の大きいヒトではなく、限られた系統のマウスを用いた実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の研究で得られた成果が大きい。そこで以下には、EAEから得られた知見のうち、ヒトMSにも当てはまると考えられている内容を記載する。

EAEは、マウスをミエリン塩基性蛋白（MBP）やプロテオリピッド蛋白（PLP）あるいはミエリ

ンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) などのペプチドで感作することにより約2週間で発症する。従来、インターフェロン γ (IFN- γ) やインターロイキン2 (IL-2) などの炎症惹起性サイトカインを産生する CD4 陽性 I 型ヘルパーT細胞 (Th1) が中枢神経病変を形成し、Th1 と拮抗する細胞として、IL-4 などの炎症抑制性サイトカインを産生する II 型ヘルパーT細胞 (Th2) の役割が注目されてきた。さらに、免疫制御を担う regulatory T細胞 (Treg) の存在も重要である。Tregは、CD4 陽性で且つ IL-2 受容体 α 鎖である CD25 を細胞表面に発現している CD4⁺CD25^{high} 細胞として同定される。近年の研究により、EAE は IL-17 を産生する Th17 が病変形成の主役であることが明らかにされた。

一方、ヒト MS では、Th1 細胞も Th17 細胞も悪玉であると考えられている。ヒトでの抗原感作は、本来感染防御の目的で獲得された免疫が、たとえば EB ウイルスの DNA ポリメラーゼと MBP の間に認められるような分子相同性により、中枢神経ミエリンへの自己免疫応答を惹起するものと推定されている。MBP が標的抗原であると教育された Th1 や Th17 細胞に抗原を見せないよう制御することが、治療介入の第一段階である。次に、抗原認識をして活性化したリンパ球は容易に血液・脳関門を越える。したがって、炎症細胞の侵入をこの関門でブロックすることが介入の第二段階である。さらに、中枢神経組織内へ侵入したリンパ球が炎症性サイトカインを産生し、末梢血からマクロファージを動員して脱髄病変を形成するには、組織内で抗原提示細胞からミエリン抗原の提示を受ける必要がある。この役割を担うのがミクログリアであるため、Th1 や Th17 がミクログリアとの相互作用を行うことを阻止する、あるいはミクログリアや Th1・Th17 の機能自体を制御することが第三の介入ポイントである。この目的のためには、Treg や Th2 細胞の機能を相対的に高めるという方策も考えられる。ここまではいわば火事を起こさせないためのステップである。しかし、実際に起きてしまった場合は、炎症の火を消さねばならない。その目的には、大量の副腎皮質ホルモンの点滴静注療法が用いられる。これは、悪玉である Th1/Th17 細胞はもとより善玉としての Th2 細胞も一挙に抑制・一掃してしまう絨毯爆撃にも似た治療法であって、その場の炎症を治めることはできても、次の炎症の発生を抑制することはできない。再発抑制のためには、上記の3段階のいずれか、あるいは複数のポイントで免疫制御を行う必要がある。全般的に免疫能を抑制するのではなく、自己抗原特異的な免疫応答をピンポイントで制御することが、理想的な戦略であることは言うまでもない。

MS では、経過中に次第に不可逆性の軸索障害が増して来ることは既に述べた。したがって、炎症により傷害された組織の修復を促すという治療法が必要である。再髄鞘化の促進、軸索機能の再生はいまだ手をつけられていない MS 治療のフロンティアである。

略 歴

まつい まこと
氏名 松井 真

学 歴

昭和 56 年 京都大学医学部 卒業

昭和 62 年 京都大学大学院医学研究科内科系博士課程 修了

職 歴

昭和 62 年 京都大学文部教官助手 (医学部附属病院神経内科)

平成元年 米国ハーバード大学 Brigham and Women's Hospital
神経研究センター研究員 (フルブライト奨学生)

平成 3 年 佐賀医科大学医学部内科学文部教官助手

平成 5 年 佐賀医科大学医学部附属病院内科講師

平成 9 年 国立療養所宇多野病院神経内科医長

平成 13 年 同上 臨床研究部免疫研究室長 (神経内科医長併任)

平成 17 年 金沢医科大学神経内科学部門教授

現在に至る

所属学会

日本神経学会 評議員

日本内科学会 評議員

日本神経免疫学会 理事

日本神経治療学会 評議員

日本末梢神経学会 評議員

日本神経感染症学会 評議員

日本老年医学会 評議員

日本脳卒中学会

日本免疫学会

日本臨床免疫学会

American Academy of Neurology (Corresponding Active)

International Society of Neuroimmunology