

難病「多発性硬化症・視神経脊髄炎」の 神経変性に関わる新たな仕組みを発見

－ 神経保護を目指した新しい治療法の開発に道筋 －

脳研究所神経内科の河内 泉（かわち いずみ）講師と西澤 正豊（にしざわ まさとよ）教授を中心とする「神経免疫」研究グループ（穂苅 万李子大学院生，横関 明子医師ら）は，視神経，脊髄，脳に炎症を繰り返す難病「視神経脊髄炎」で“異常なミトコンドリアの集積を伴う重い神経障害”が生じることを世界で初めて明らかにしました。従来の免疫制御治療に加え，ミトコンドリアを標的とした新たな神経保護治療の開発に繋がる可能性があります。研究成果はANNALS OF NEUROLOGY（5YEAR IMPACT FACTOR 10.792）に掲載されました。

I. 研究の概要

多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）は，視神経，脊髄や脳に炎症が起こり，視力の障害，手足の麻痺，しびれや認知機能障害などの症状が現れる神経難病です。患者数は世界で250万人，日本で1万8千人であり，近年，急増している疾患です。多くは社会の生産活動の中核を成す20歳から40歳台の若年成人に発症するため，再発や症状の進行を抑止することは，社会にとって極めて重要な課題です。

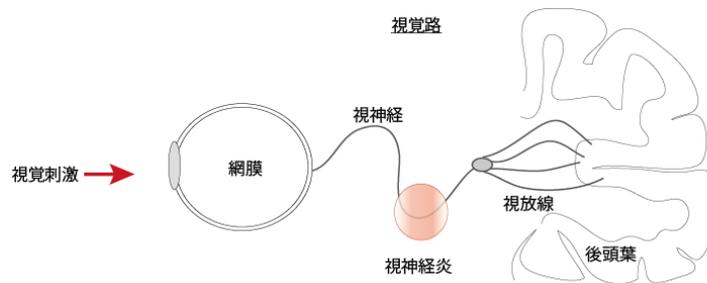
異常な免疫反応により，MSでは神経軸索を覆うミエリンが破壊され，NMOでは神経細胞・軸索に隣接し，サポートするアストロサイトが破壊されます。その結果，神経機能が重度に障害され（神経変性），車いすが必要になったり，認知機能障害が出現することがあります。MSとNMOでは異なる免疫制御治療（疾患修飾薬）が開発されており，異常な免疫因子をある程度，制御することが可能となりましたが，神経を保護する治療法は未だ開発されていません。神経変性の病態機序を解明し，アンメット・メディカル・ニーズに応える神経保護療法を開発することが，世界で強く求められています。

研究グループは，以下のことを世界で初めて明らかにしました。

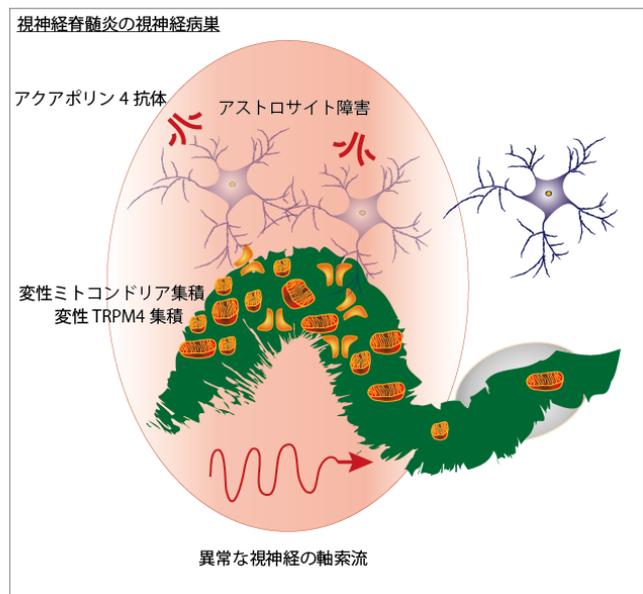
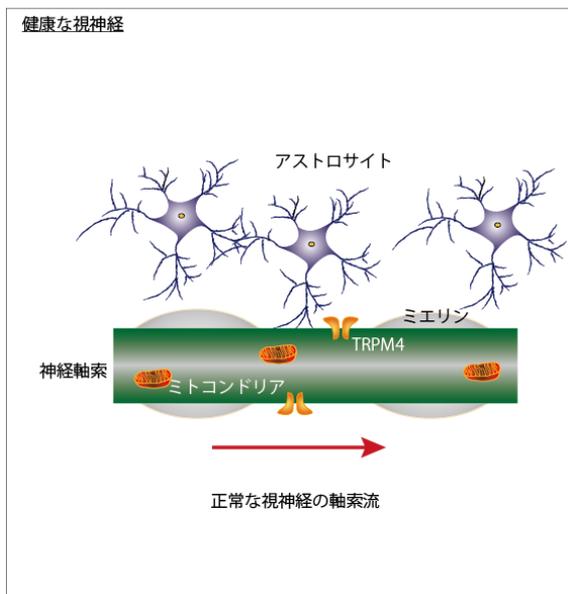
- 1) MSとNMOでは視力障害がしばしば起こります。NMOではMSに比較して，より重度で，回復が不良な視力障害に進展します。MSのミエリン障害，NMOのアストロサイト障害に加え，MSとNMOともに，視神経軸索と網膜の神経細胞が強く変性していることを明らかにしました。
- 2) MSでは「未知の異常な免疫因子」によるミエリンの破壊に引き続き，神経変性が起こります。NMOでは「アクアポリン4抗体」によるアストロサイトの破壊に引き続き，神経変性が引き起こります。MSとNMOで障害された神経軸索には，変性したミトコンドリアや陽イオンチャネル transient receptor potential cation channel subfamily M member 4（TRPM4）が異常に集積しており，MSとNMOの神経軸

索減少に参与していることがわかりました。神経軸索の障害は、網膜の神経細胞にも変化を及ぼすことがわかりました。特に NMO では、MS と比較して、より多くの異常なミトコンドリアが変性した神経軸索に含まれるため、疾患の早期から免疫制御治療（疾患修飾薬）に加え、神経保護治療を追加する必要があります。ミトコンドリアと陽イオンチャネルの制御による神経保護治療の開発が期待されます。

【図の説明】 視神経脊髄炎（NMO）と多発性硬化症（MS）では視神経に炎症を引き起こし、しばしば視力障害を来します。健康な視神経では、正常なアストロサイトが神経軸索やミエリンをサポートし、正常なミトコンドリアと正常な陽イオンチャネル



Dept. of Neurology, BRL, Niigata Univ.



transient receptor potential cation channel subfamily M member 4 (TRPM4), 正常な軸索流が、正常な軸索伝導を形成し、視覚刺激を網膜から脳まで伝えます。一方、NMO では、異常な免疫分子・アクアポリン 4 抗体がアストロサイトを破壊します。神経軸索をサポートする役目を持つアストロサイトが破壊されることにより、変性したミトコンドリアと変性した TRPM4 分子が軸索に蓄積し、軸索は腫大し、異常な軸索流となり、視覚刺激は網膜から脳まで伝わらなくなり、視力低下や視野欠損を来します。NMO の治療は、(1) 異常な免疫分子・アクアポリン 4 抗体の産生を抑制するための免疫制御治療だけではなく、(2) ミトコンドリアと陽イオンチャネルを制御する神経保護治療が有効である可能性が示唆されました。

II. 本研究成果のポイント

自己免疫疾患であるMSとNMOでは

- ① 視力低下をはじめとした重度の神経障害をしばしば来します。
- ② 異常なミトコンドリアや異常な陽イオンチャネルの集積により、神経軸索・神経細胞が減少し、重度の神経障害に進展します。
- ③ 疾患の早期から免疫制御治療に加え、神経保護治療を行うことが重要です。
- ④ 将来、異常なミトコンドリアや異常な陽イオンチャネルを制御する神経保護治療の開発が期待できます。

III. 今後の展開

今回の成果から、異常なミトコンドリアや異常な陽イオンチャネル分子を制御する薬剤が、MSやNMOの神経保護治療に有効である可能性が想定されます。異常な免疫分子を制御する「免疫制御治療」と「神経保護治療」の組み合わせにより、患者さんのQOL向上が期待されます。さらに、MSとNMOで神経保護治療が成功すれば、難治性神経疾患である「筋萎縮性側索硬化症」や「アルツハイマー病」における神経保護治療への応用も期待できます。

IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成28年2月2日のANNALS OF NEUROLOGY誌（5YEAR IMPACT FACTOR 10.792）に掲載されました。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所神経内科

河内 泉（かわち いずみ）講師

Tel : 025-227-0664/Fax : 025-223-6646

E-mail : ikawachi@bri.niigata-u.ac.jp