

免疫学から説きおこす

編著

山村

隆

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所免疫研究部部長

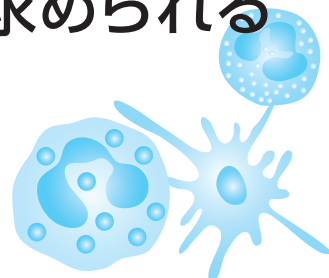
最新神経疾患の診療

日本医事新報社

総論

現代の脳神経内科「診療」に求められる 免疫学の基本

◆
三宅幸子



本項のポイント

- ① 免疫系の2大システム「自然免疫」と「獲得免疫」
- ② T細胞のサブセット
- ③ B細胞の抗体とその種類
- ④ 免疫寛容

神経疾患の中には、免疫系が疾患の発症・悪化に関わるものが多く知られている。これを免疫性神経疾患と呼ぶ。多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) や視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD)、自己免疫性脳炎、重症筋無力症などはその代表例であり、免疫の理解が診療に直結する。本項では、自然免疫と獲得免疫の基礎構造をpushしえつつ、神経疾患との関連にも触れながら、免疫の全体像について概説する。

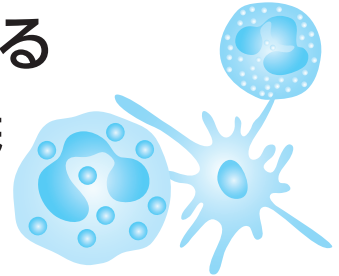
免疫系とは何か

免疫系には、ほぼすべての多細胞生物に存在する自然免疫と、約4億年前にでき、魚類以降にのみ存在する獲得免疫の2大システムがある。自然免疫は、病原微生物や異物侵入時の初期応答の主役である。自然免疫により侵入物の排除ができないと、獲得免疫系が発動される。この2つのシステムは、「抗原認識」と「免疫記憶」という点で異なる。

自然免疫は、定型的な分子パターンを認識するパターン認識受容体 (pattern recognition

(各 論)

4

神経炎症病態における
microRNAの意義◆
作石かおり

本項のポイント

- ① 炎症性中枢神経疾患の病態において microRNA (miRNA) が注目される理由
- ② 多発性硬化症 (MS) における miRNA 研究の現状
- ③ 炎症性中枢神経疾患における miRNA 研究の課題

炎症性中枢神経疾患と microRNA (miRNA)

miRNAとは何か

microRNA (miRNA) は20~22塩基長の小さなRNA分子であり、タンパク質をコードしない non-coding RNA (ncRNA) の一種である¹⁾。このmiRNAは、相補的な塩基配列領域を持つ標的メッセンジャーRNA (mRNA) に結合し、以下のような方法で、その翻訳(タンパク質合成)を調節する。

- ① mRNAの翻訳開始を阻害する
- ② mRNA分解を促進する [特に、脱アデニル化酵素の誘導に伴う poly(A) 鎖の短縮による]

このようにして、miRNAは細胞内で多数の遺伝子の働きを制御しており、中枢神経系のホメオスタシスはもちろん、免疫細胞の分化・アポトーシスなど多様な生命現象に関わることが知られている(図1)^{2, 3)}。同じ小分子ncRNAで完全相補性に標的mRNAと結合する small interfering RNA (siRNA) とは異なり、miRNAは標的mRNAと部分相補性に結合する。このため1つ

Introduction

免疫病態に基づく 免疫性神経疾患の治療原則



山村 隆

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部部長

1980年京都大学医学部卒業。国内外で神経免疫学の研究を重ね、多発性硬化症の治療法開発に貢献。NCNPで「多発性硬化症センター」センター長を務め、学会理事など多数の役職を歴任。



近藤 誉之

関西医科大学総合医療センター脳神経内科 教授

1987年京都大学卒業後、国内外の神経内科および神経免疫学領域で勤務。関西医科大学総合医療センター診療教授として活躍。

免疫学に基づく治療の重要性

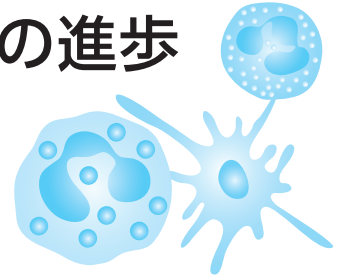
山村 従来、神経領域では免疫学に基づく診療はほとんど意識されていなかったように思います。脳神経内科学を学ぶだけでも大変なことで、免疫学まで勉強する医師は稀でした。しかし、近年では免疫細胞や免疫分子を標的とする薬剤が増えており、適切な使用選択やリスク・ベネフィットバランスの調整を行うためには、免疫学の知識は不可欠となっています。

近藤 そうですね。私自身も多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS)、重症筋無力症など、広範な免疫性神経疾患の診療を行ってきました。従来の治療法は免疫をざっくりと抑えることが主流でした。たとえば、ステロイドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬は、自己免疫だけでなく免疫全体を抑制する治療でした。しかし、新しい薬剤である分子標的薬は、特定の免疫ターゲットを狙うことで免疫系の機能を維持しながら、より効果的に病態を制御するようになっています。

薬剤ごとにユニークな作用機序があり、たとえば、B細胞を標的とする薬剤 (B細胞標的薬) は抗体産生を抑制するというよりはむしろ、B細胞が関与する様々な免疫反応を調整します。免疫学的な理解を深めることで、B細胞標的薬の作用機序を深く理解することが可能になります。そして病態に応じた適切な薬剤を選択することができるようにな

総論

神経免疫学の理解と治療の進歩



◆
山村 隆

本項のポイント

- ① 神経免疫学と脳神経内科学の発展
- ② 多発性硬化症 (MS) における免疫学の応用
- ③ 治療対象としての免疫細胞と関連分子

なぜ今「神経免疫」か

免疫学の発展と脳神経内科学

脳神経内科で扱う疾患の症候・症状は多様であるが、筆者の世代は、「神経解剖学を理解していれば、臨床症状の聴取や神経学的診察のみによって病巣部位が推定され、特別な検査に頼らなくても多くの症例で診断が可能である」と教えられてきた。このような教えに呼応するように、20世紀までの脳神経内科学では、ニューロンの変性・機能変化、そしてニューロン間のネットワークの破綻を理解する研究が主流であった。すなわち学会をリードした症候学、病理学、電気生理学を専門とする脳神経内科医の興味の対象はもっぱらニューロンであり、グリア細胞(アストロサイト、ミクログリア)やリンパ球(T細胞、B細胞、好中球)は地味な脇役として横に置かれた。

複雑な神経回路を勉強するだけでも大変なのに、免疫系にまで興味をもつことは確かに容易なことではない。しかも分子免疫学が大きな発展を遂げたのは、脳神経内科学の体系が確立した時期よりも遅れていた。免疫学者の汎用する難解な哲学的用語を嫌い、「免疫学 (Immunology)」か

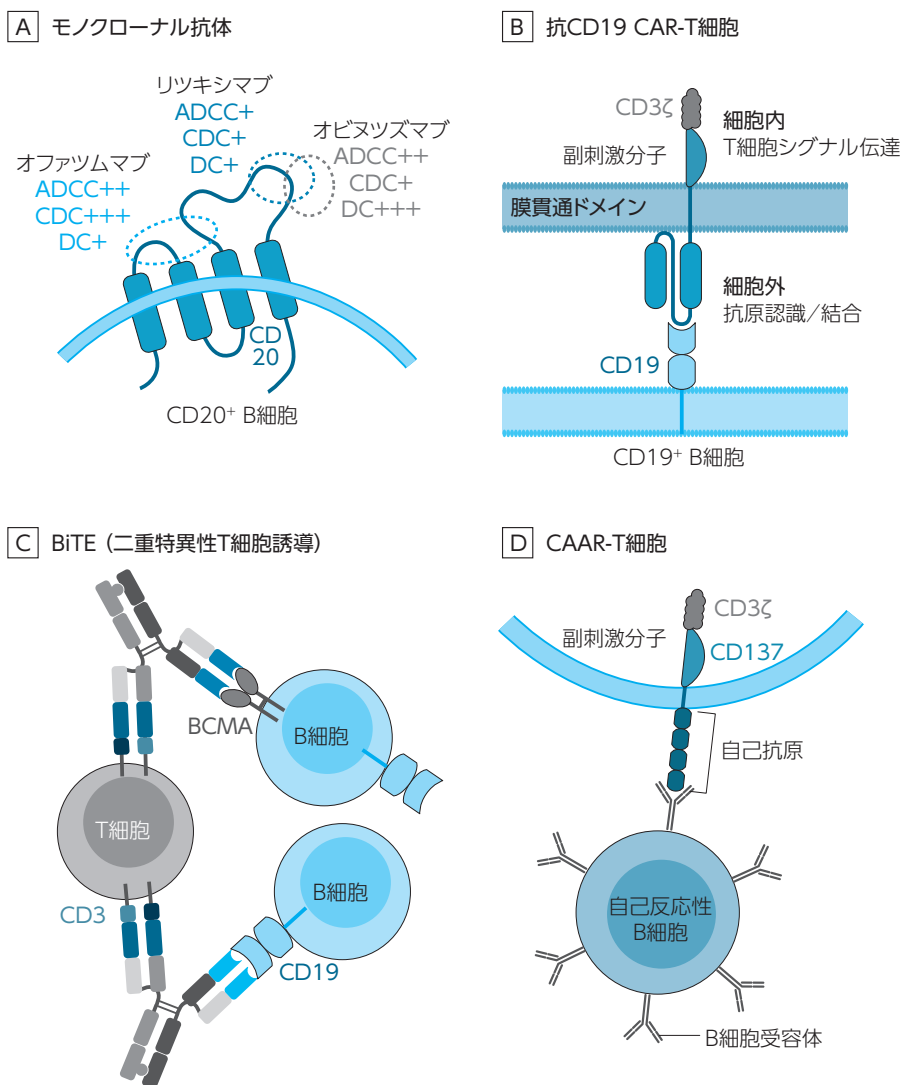


図2 B細胞除去療法の発展

- A: モノクローナル抗体はB細胞除去療法の原点である。古典的なリツキシマブと比べ、新しい抗体であるオファツムマブやオビヌツズマブは、ヒト化によって薬剤に対するアレルギーが出にくく改良されているだけでなく、様々なエフェクター機能*が増強するように改変されている。
- B: CAR-T細胞療法は、特定の抗原に対する細胞外部分とT細胞受容体の細胞内部分を融合させた合成遺伝子を、体外で自家T細胞に導入した後(CAR)、体内に戻すことで、その抗原を発現する細胞を除去する治療であり、進化を続けている。
- C: BiTE(二重特異性T細胞誘導)は、抗体の一方はT細胞のCD3を、もう一方はB細胞上のCD19やBCMAを認識する抗体で、モノクローナル抗体よりもより「深い」(血中だけでなく組織内にも)B細胞除去能を持つ治療法として期待されている。
- D: CAAR-T細胞は、より特異的に、すなわち抗原特異的なB細胞のみを除去する方法として、開発されている。病原性抗体が明確な免疫疾患(抗MuSK抗体陽性MGや抗NMDA受容体脳炎など)での適応が検討されている。

*:ADCCやCDC, 樹状細胞(dendritic cells: DC)による細胞傷害

(文献6より引用改変)

モノクローナル抗体を用いた検討では、クローンごとに作用機序・結合部位・結合強度が異なり、AChR抗体に多様性があることが示されており⁷⁾、これがMGの症状や治療反応性の多様性につながっていると考えられる。そのため、AChR抗体価の絶対値そのものは重症度や予後と必ずしも相関しないとされているが、AChR抗体価の変化率は予後予測に有用な可能性が示されている⁸⁾。

また、AChR抗体は、補体活性化能を有するIgG1・IgG3サブクラスを中心に構成されている。AChR抗体にC1qが結合することで古典経路の活性化が始まる。C3転換酵素やC5転換酵素の生成を経て、最終産物であるC5b-9[膜侵襲複合体(membrane attack complex:MAC)]が運動終板上に過剰に形成され膜貫通孔が形成されることで細胞融解による運動終板・AChRの破壊が生じるため⁹⁾、神経筋伝導障害が生じ、易疲労性を伴う全身の筋力低下が起こる(図2)^{6, 10)}。実際に、MG患者の神経筋接合部においてC5b-9・IgG・C3の沈着や運動終板の破壊がみられることが報告され^{11~13)}、MG病態において補体の活性化が重要であることが病理学的にも示されている。さらに、MGモデルラットにおいて、抗C5抗体の投与で重症度、C9の沈着、炎症細胞浸潤などが抑制されたことから¹⁴⁾、補体をターゲットとする薬剤の開発が進み、臨床応用されている。MG患者の血中補体濃度については、終末補体の活性化を反映して、可溶性C5b-9や補体調整因子のビトロネクチンの上昇や、第二経路の補体調整因子であるプロパージンが減少し、重症度と相関していたことが報告されている^{15, 16)}。MGでは、古典経路のみでなく、補体ネットワーク全体が活性化していることが示唆される。しかし、血中補体濃度がMGの重症度やAChR抗体価と強い相関があると報告は少なく、その理由としてMGにおける補体消費の場が微小

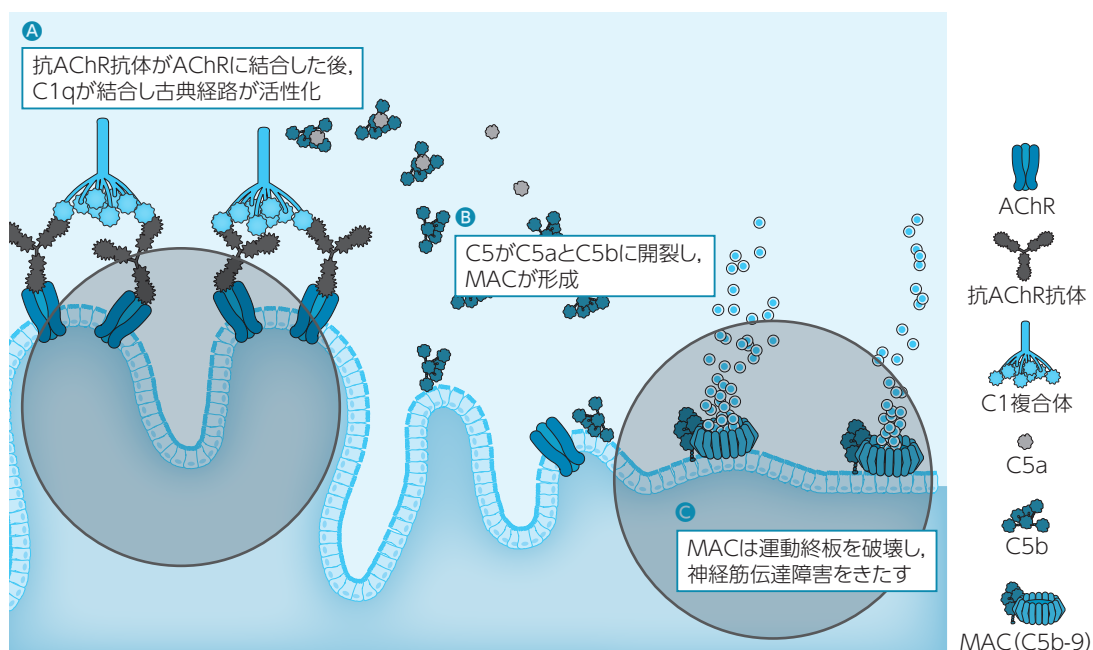


図2 MGの病態と補体

(文献6, 10より作成)

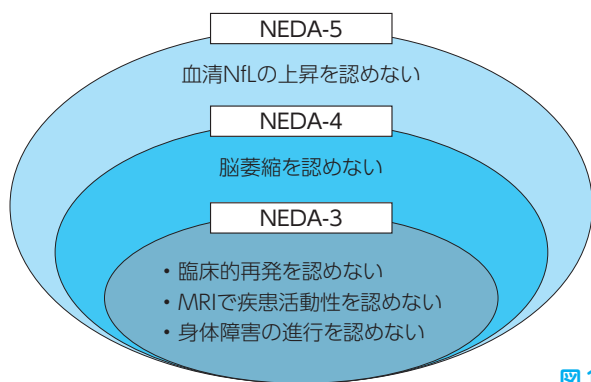


図1 MSの治療指標「NEDA」

⑤血清NfLの上昇を認めない、を加えた「NEDA-5」が新たな治療目標として注目されている^{7, 8)} (図1)。

このように、近年の臨床データの蓄積や画像解析技術の向上、新規バイオマーカーの発見により、MSの診療は大きく変化した。その中でMSの潜在的に持続する病態を正確に把握することは当然重要ではあるが、実際に一般的な診療の現場ですべてをとらえきことは難しい。そのため、診察所見や前述したEDSSや9HPT, T25FWなどの指標を用いるほか、患者自身の自覚症状やキーパーソンの視点から得られる些細な変化にも注目して診療を行う必要がある。

MSと疾患修飾薬 (DMD)

MSは3つのタイプに分けられ、特に日本ではMS患者の95%以上が再発寛解型 (relapsing remitting multiple sclerosis: RRMS) の病型を呈し、その一部は二次性進行型MS (secondary progressive MS: SPMS) に移行する (表1)^{1, 4, 9, 10)}。MSの治療は、①発症時もしくは再発時に行う急性期治療、②寛解期における再発予防、③後遺症に対する治療、の3つにわけられる。急性期治療にはステロイドパルスや血漿交換療法などの治療が挙げられる。現在のMS診療にお

表1 MSの3つの病型

	比率 ¹⁾ (日本)	好発年齢 ^{4, 9, 10)}	男女比 ⁴⁾	臨床経過 ^{4, 9, 10)}
一次性進行型MS (PPMS)	3.2%	40歳代	1:1	発症時より慢性進行性の経過で神経症状が増悪する。
再発寛解型MS (RRMS)	88.3%	30歳代	1:2~3	中枢神経に脱髄病変の再発と寛解を繰り返す。再発の繰り返しにより、後遺症が蓄積する。
二次性進行型MS (SPMS)	8.5%	(-)	(-)	RRMSの一部が、約10年でSPMSに移行する。再発によらず緩徐進行性に神経症状が増悪する。

(文献1, 4, 9, 10より作成)

また、当院での治療実績から明らかになった血液浄化療法の作用機序と有効例の見きわめについても解説する。

血液浄化療法の方法

血液浄化療法は、血球成分の除去〔血球除去療法 (cytapheresis: CAP)〕と血漿成分の除去〔血漿浄化療法 (plasmapheresis: PP)〕に大別できるが、現在免疫性神経疾患に保険適用があるのは後者である。PPは主に病因物質や疾患修飾因子の除去作用と体外免疫調節作用により効果を発揮することが知られているが、以下の3つの処理方法がある(図1)¹⁾。

血漿免疫吸着療法 (IAPP) (図1A)

血漿免疫吸着療法 (immuno-adsorption plasmapheresis: IAPP) は、体外に取り出した血液を血漿分離膜により血球成分と血漿成分に分離したのち、分離された血漿を特定の吸着カラムに通し、選択的に病因物質を化学的に除去する治療法である。原因物質が明らかな場合はほぼ100%近く除去でき、血液製剤を使用する必要がない点で日本では主流である。現在用いられる吸着カラムはPH-350(フェニルアラニン)とTR-350(トリプトファン)があり、膠原病では前者を、神経疾患では主に後者を用いることが多い。TR-350は抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AchR) 抗体を除去する効果が90%以上とかなり高く、同じIgG1型の抗体に関しては除去率が高

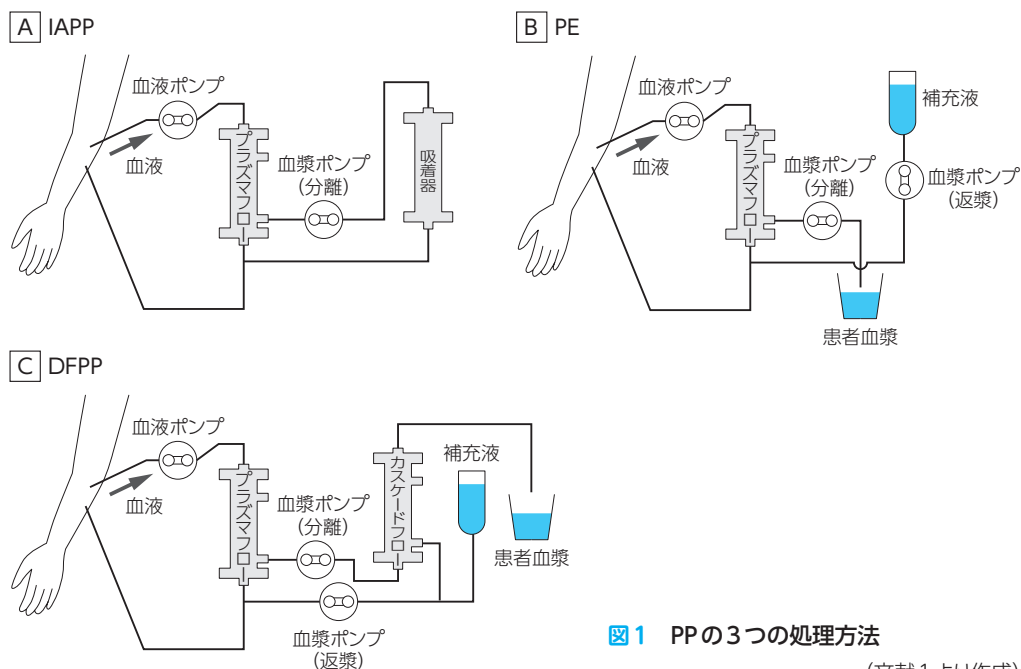


図1 PPの3つの処理方法

(文献1より作成)