

## 6. 多発性硬化症の病態研究と治療の進歩

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

同 病院多発性硬化症センター 山村 隆

### 1. はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は、かつて原因不明の難治疾患であった。しかし、自己免疫病態の概略が明らかになり、インターフェロン $\beta$ の普及やリンパ球体内移動を阻害する新薬の登場もあいまって、限定的ではあるが寛解を維持できる疾患になった。一卵性双生児の解析や大規模ゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果は、100種類以上のMS発症に関連する遺伝子多型 (SNPs) の同定につながった。その多くはT細胞や抗原提示細胞の機能に関係し、他の炎症・免疫疾患でも共有されることから、MSが細胞性免疫を介する自己免疫疾患であることはさらに確実になった。一方で、近年の患者数の急速な増加傾向や発症の地域差は後天因子の役割を示唆するが、その詳細を明らかにする研究に関心が集まっている。

### 2. 最近のMS臨床の話題

再発・寛解型MSでは、疾患修飾薬インターフェロン $\beta$ やグラチラマー酢酸 (国内未承認) を導入することによって、長期間の寛解を維持できる症例が増えている。しかし、これらのファーストライン医薬には、いわゆる「ノンレスポnder」が存在し、注射薬であるためにアドヘレンスが不良であることなどの問題がある。近年になってT細胞の体内移動を制御する新薬 (フィンゴリモドとナタリズマブ) が内外で承認され、難治性MSに対するセカンドライン医薬として一定の評価を得ている。フィンゴリモドはS1P1受容体に作用してリンパ球がリンパ節から移出するプロセスを阻害し、ナタリズマブ (抗V $\alpha$ 4インテグリン抗体) はリンパ球が脳血管内皮に接着できないように働く。ただし、これらの薬剤には重篤な副作用の報告があり、使用にあたってはリスクとベネフィットのバランスの面から十分な検討が必要である。

進行型MS (一次進行型MSおよび二次進行型

MS) では、歩行障害や高次脳機能障害が進行して車椅子生活になることが多いが、新たな薬剤の開発の機運が高まっている。

抗アクアポリン4抗体 (抗AQP4抗体) の上昇を伴う視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) がMSから区別されるようになった。NMO典型例のMRI画像では3椎体以上の脊髄長大病変が確認される。NMOは我が国で過去にMSと診断された症例の20%前後を占めるが、MSに比べてB細胞・自己抗体の関与が強く、MSの治療薬インターフェロン $\beta$ やフィンゴリモドは病状をむしろ悪化させる可能性がある。したがってMSとNMOの診療では、両者の鑑別がきわめて重要であり、抗AQP4抗体測定に関する認識が高まっている。AQP4は水チャネルであり、アストロサイトに強く発現している。NMOの急性増悪期には抗AQP4抗体による補体依存性アストロサイト障害が顕著であるが、中枢神経系に侵入したプラズマプラストが産生する抗AQP4抗体の役割が重視されている。なお、シェーグレン症候群や膠原病に合併する脊髄炎の多くは、NMOの脊髄炎であると言われている。

### 3. 研究の進展

MSでは炎症惹起性リンパ球と制御性リンパ球のバランスに異常が認められる。そのバランス異常を矯正するために、背景因子の解明や治療薬候補の同定に関する研究が加速化している。従来の企業治験に加えて、アカデミアで開発された治療薬候補を、医師主導治験によって検証する試みも始まっている。

一方では、個々の治療薬の有効性を早期に見極めて、治療方針の決定に役立てるための技術開発が進んでいる。個々の薬剤の治療効果を予測するバイオマーカーが確立すれば、レスポnderにだけ同薬剤を処方するような時代が到来するであろう。

## 演者略歴

山村 隆（やまむら たかし）

### 〔略歴〕

1980年 3 月 京都大学医学部卒業  
1980年 5 月 京都大学付属病院研修医  
1981年 4 月 住友病院神経内科医師  
1984年 8 月 武蔵療養所神経センター研究員  
1987年 6 月 Max-Planck研究所客員研究員  
1989年10月 Harvard大学客員研究員  
1990年10月 国立精神・神経センター室長

1999年11月 国立精神・神経医療研究センター部長

### 〔主な専門分野〕

神経内科学，神経免疫，臨床免疫学

多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態解明，免疫療法の開発

### 〔主な学会活動歴〕

日本神経学会（専門医，評議員），日本臨床免疫学会（理事，第41回総会長），日本神経免疫学会（理事，第22回学術集会会長），日本免疫学会（評議員），国際神経免疫学会（ISNI）（理事）：米国臨床免疫学会FOCIS（運営委員，2007年副会長）