

エキスパートに聞く

No.20

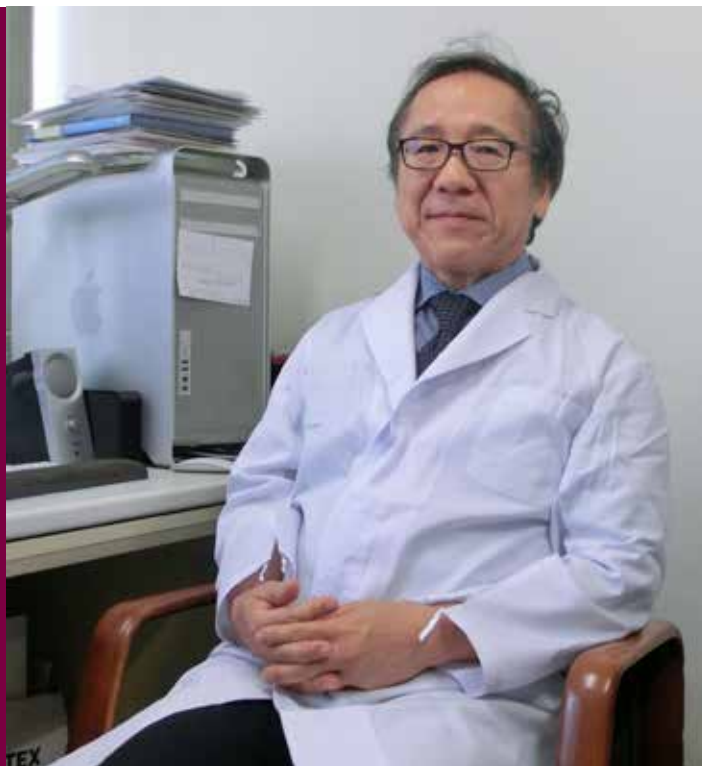
多発性硬化症

お話

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 特任研究部長
多発性硬化症センター長
山村 隆先生

聞き手

国立精神・神経医療研究センター
トランスレーショナル・メディカルセンター長
和田 圭司先生



多発性硬化症という病気

和田：今日は国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部特任部長の山村隆先生にインタビューをお願いしたいと思います。先生は皆さんご存じのように、脳の自己免疫性疾患である多発性硬化症の大家でおられます。先生、多発性硬化症はどんな病気かというのをはじめに教えていただけますでしょうか。

山村：多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）は、症状から診断のアプローチをしますとなかなか難しい病気です。初発症状は視力の低下であったり、手のしびれであったり、あるいは疲労感であったりします。つまり、最初にどの病院に行ってもいかに分からないような、あまり特異性のない症状が出ます。ただ現在は、MRIの診断技術が進歩しています。MRI検査で脳の病変あるいは脊髄の病変が見つかることで診断できるケースがどんどん増えてきています。

以前は多発性硬化症は日本では非常に少ない病気だと

いう認識がありました。そのため一般のドクターがあまり興味を持たなかったと思うのですが、この30年ぐらいで多発性硬化症は爆発的に増えております。私が大学生のころは、全国で1,000人ぐらいしか登録患者がおられなかったのですが、今は2万人を越えており、近い将来患者さんの数は4万人、5万人になるだろうといわれています。

自己免疫疾患ということだと免疫を修飾する治療は必ず効くはずだということで、明るい夢と希望がある領域ではあるのですが、そうはいつてもなかなかうまく治療できない患者さんもいらっしゃるし、まだまだ私たちがやることがいっぱい残っています。



インターフェロンはいい薬？悪い薬？

和田：最近の研究の進展で、多発性硬化症に関連する疾患があると伺いましたが。

山村：10年前までは、多発性硬化症というのは1つの病気として大きなくくりで分類していました。ところが、日本で2000年にインターフェロンβという治療薬が承認されたのですが、それを使い出したらびっくりすることが分かってきました。

最初のうちはインターフェロンは、多発性硬化症という病名が付いたら皆さん使ってくださいというような説明があって一生懸命使ったわけですが、使い始めてかえって悪くなる患者さんがたくさん出ました。例えば、視神経炎が起こったり、脊髄炎が悪化して車椅子生活になったりと、そういうケースが出ました。

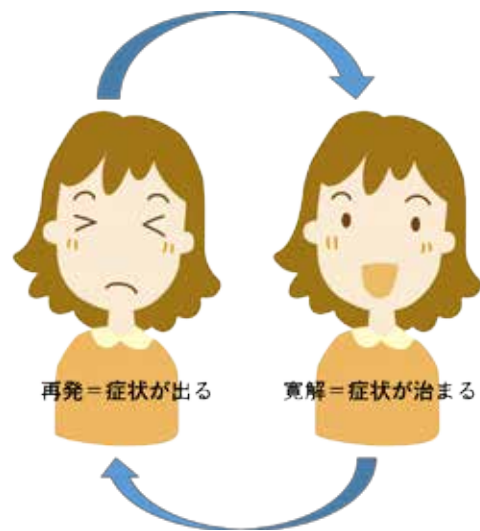
ほぼ同じころですが、アメリカのメイヨー・クリニックというところで多発性硬化症と診断された患者さんの一部に、アクアポリン4という水チャンネル分子に対する自己抗体が検出できるという報告があったのですが、まさに日本でインターフェロンを使って悪化する患者さんの多くがアクアポリン4抗体陽性の症例でした。今は、アクアポリン4抗体陽性の患者さんたちは、多発性硬化症でなく、視神経脊髄炎（neuromyelitis optica: NMO）という病名が付けられています。

大事なことは、治療方針が多発性硬化症と視神経脊髄炎では全く違うということです。片やインターフェロンはいい薬、片や全く悪い薬。その他、多発性硬化症の薬はいくつも承認されておりますが、どれも視神経脊髄炎には著効しないという話になってきています。今は一般臨床では、多発性硬化症と視神経脊髄炎をきれいに分けて取り扱うことが日常的になってきています。

和田：昔私が学生の時は、多発性硬化症は寛解と憎悪を繰り返すタイプが多いというふうに書いてありましたが、今もそのような捉え方でよろしいのでしょうか。

山村：日本の多発性硬化症の患者さんのおよそ8割は、再発と寛解を繰り返すタイプだと思います。ただ、残りの2割の方はあまり再発がはっきりせず、じわじわと悪くなっていくタイプです。これは慢性進行型と呼びます。慢性進行型にも発症初期から悪くなる一次進行型と、再発寛解型を経て進行型になる二次進行型があります。

承認されている多発性硬化症の薬の多くは進行型には効果が強くありません。進行型の治療研究は最も重要な取り組みになっています。



日本の多発性硬化症の患者さんのおよそ8割は、再発と寛解を繰り返すタイプ

視神経脊髄炎の分類

和田：視神経脊髄炎の方でも一次進行型、二次進行型という分類はあるのでしょうか。

山村：それは大変素晴らしい質問です。視神経脊髄炎は、一般的にはじわじわ悪くなるということはないといわれています。総論としては確かに正しいです。ただ、ごく最近になりまして、やはり時間がたつとじわじわ、例えば視神経の病気が進むとか、網膜の病気が進んで視力がじわじわ悪くなるというようなことがいわれてきております。

教科書的に単純にいうと視神経脊髄炎では進行型はないということですが、最先端の研究をやっている人たちは、それは本当かということを言い出しているという現状ですね。

和田：視神経脊髄炎では再発と寛解というのはどうなっていますでしょうか。

山村：再発と寛解がすごくはっきりしています。視神経脊髄炎の場合は再発時に一挙に悪くなることがあります。失明あるいは車椅子生活を余儀なくされるなどです。再発が十分に回復せず障害者になるという例も多くあります。他方、多発性硬化症はそれぞれの再発は比較的軽いものが多いのですが、再発を繰り返しながらじわじわ悪くなっていくのが特徴ということになります。

和田：そうですね。ところで、多発性硬化症、視神経脊髄炎では初発の症状は違うのでしょうか。

山村：両方かなり共通しております。初発の段階で両者

を区別することは非常に難しいですね。視神経炎というのはよく見られる発症の仕方ですし、脊髄炎も両者で共通しています。ただ、視神経脊髄炎にかなり特徴的な症状が幾つかあることは確かです。例えばしゃっくりですね。しゃっくりとか嘔吐。激しく吐いてしゃっくりが止まらなくて、それで何だろうとMRIを撮ったら視神経脊髄炎だったという例があります。

和田：分かりました。神経内科を専門とされないお医者さんが診た場合に、視神経炎、脊髄炎の疑いがあればMRIを撮っていただくというようなことになるわけですね。

山村：そうですね。それでさらにアクアポリン4抗体を測定していただければと思います。アクアポリン4抗体の検査は現在では保険収載もされておりますので、そういう検査で多発性硬化症か視神経脊髄炎をかなりの程度分けることができます。



この病気は人種差、地域差がある

和田：先ほど2万人という患者さんの数をおっしゃられましたが、これは多発性硬化症、視神経脊髄炎の患者を合わせたの数ですか？

山村：合わせてです。日本では、今おおよそですが多発性硬化症は15,000人、視神経脊髄炎は5,000人の患者さんがおられます。ところが、この数は国によってかなり差があります。欧米諸国では視神経脊髄炎は極めてまれな病気です。視神経脊髄炎が1に対して多発性硬化症は100ということを行っている国もあります。一方、お隣の韓国とか中国に行きますと視神経脊髄炎の頻度が多いですね。中国では視神経脊髄炎の方が多発性硬化症よりも多いようです。人種差、地域差というのは一体何に起因するかというのは、興味あるところです。

和田：発症のメカニズムにおいても人種差があるのでしょうか、今のあたりまで分かっているのでしょうか。

山村：自己免疫が本態であるということは確かです。多

発性硬化症の場合はT細胞性の自己免疫が重要です。一方、視神経脊髄炎の方はアクアポリン4抗体、あるいは他の抗原に対する自己抗体の産生が重要なポイントです。それぞれ発症の引き金を引くものが違うはずだろうと思いますが、そこはまだよく分かっていません。免疫細胞は末梢で誘導されてそこで活性化しますが、活性化されたリンパ球というのは、血中を回って脳の微小血管を通る間に血液脳関門も越えて脳に浸潤するわけです。

α 4インテグリンという接着分子に対する抗体が医薬品になっていますが、それを使うと多発性硬化症の症状がよく、再発も予防できるケースがあります。動物モデルを使った解析では、末梢で活性化したリンパ球が血管内皮に接着するところを阻害する抗体ということが示されています。

副作用のない治療法の研究

和田：治療法についてお教えいただけませんかでしょうか。

山村：歴史的なことを申しますと、一番最初に日本で承認されたインターフェロン β という薬です。日本では承認されるのが遅れたのですが、インターフェロン β の次に世界中に広がった薬にグラチラマー酢酸塩（コパキソン[®]）があります。この2つの薬は、実は誤った作業仮説のもと生み出された薬なのです。

インターフェロンの方は、多発性硬化症がウイルス性疾患であるという仮説がありまして、例えば肝炎ウイルスをやっつけるような感じにインターフェロンを使えば多発性硬化症がよくなるという間違った作業仮説です。グラチラマー酢酸塩の方も、まだ免疫の基礎がよく分かっていない時につくられた合成ポリマーです。

ただ、この2つの薬は安全性という点においてある程度評価を受けていまして、かなり広く使われております。ただ、自分で注射する必要がある、それでコントロールできる患者さんは半分にも満たないということで、その次の世代の分子標的薬というのが幾つも開発されてきています。日本ではフィンゴリモドという薬、それから先ほど出ました α 4インテグリン抗体、ナタリズマブです。さらに最近では、フマル酸ジメチル（テクフィデラ[®]）という薬が承認されております。

最初のインターフェロンとコパキソンに比べまして、次の世代の薬というのは、効果は強力であるが副作用もある程度出現するということがあります。 α 4インテグリン抗体を使いますと、数百人に1人の割合で重篤

な脳炎（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）が起こることが知られています。フィンゴリモドにつきましても、最近国内で4例PMLが起こっております。つまり、一定のリスクを納得していただいたうえで使う薬になっているわけです。

私たちはその次の世代としてより安全、より有効で多発性硬化症のメカニズムの基本を調整するような薬というのができないかということで研究を進めています。

多発性硬化症患者の腸内細菌叢の異常を発見

和田：具体的にはどのようなご研究でしょうか。

山村：基礎的な面と臨床応用的な面の両方で行っています。基礎的な面で申しますと、まず、日本で多発性硬化症患者さんが急速に増加している理由に着目しまして、環境因子に関わる研究を進めています。これまで欧米では、EBウイルス感染、日照時間、喫煙といったことがいわれていましたが、いずれも日本では増加を説明する要因になりません。私たちは日本人の食生活の欧米化に着目しております。生活習慣のドラスチックな変化というのが免疫系の変調につながり、それが多発性硬化症の増加につながったと考えています。最近、多発性硬化症の患者さんの腸内細菌にはかなり乱れがあり、特定の細菌が減っているということを見つけました。

クロストリジウム細菌、あるいはバクテロイデス細菌などに分類される20種類近くの腸内細菌が減っておりました。実はこれらの細菌は免疫にとって良い物質ともいえる短鎖脂肪酸を産生する能力を持っている細菌なのです。ある意味善玉菌とも言っているような細菌が多発性硬化症の患者さんで減っているということが分かりました。

少し視点を他の領域に向けますと、実は炎症性腸疾患、いわゆる潰瘍性大腸炎とクローン病においても、クロストリジウムとバクテロイデスの減少ということが報告されています。炎症性腸疾患も日本で急激に増えておりま



日本人の患者数の増加は食生活の欧米化など、生活習慣の変化が要因ではないでしょうか。

す。私はこの両者は関連があるのではないかと考えて研究を進めているところです。

腸内細菌叢の異常が見つかったわけですので、じゃあこれを補正すれば基本的な治療になるのではないかと考える研究者が、我々以外にも各国で出てきています。非常に大胆な方法としましては、健康な人のふん便を、例えばカプセルに入れて患者さんに飲んでいただくというようなことを試みているグループもあります。もうちょっと洗練されたものとして、多発性硬化症の患者さんで減っている細菌をカプセルに入れて飲んでいただくという方法もあるかと思います。さらに洗練された方法は、多発性硬化症の患者さんで減っている細菌の成分から何か有用なお薬を開発するということだと思います。

私たちは、図らずも今そういうこともやっております。それは、OCHという糖脂質なのですが、もともと全く関係のないところから始まった研究なのです。OCHという物質は、海綿 (marine sponge) の成分から抽出された糖脂質の誘導体ですが、私たちはOCHがNKT細胞というリンパ球を活性化して、いろんな病気を抑えるということ動物実験で見いだしていました。ところが、実はこのOCHが腸内細菌のバクテロイデスが作る物質であるということが最近海外で分かりました。私たちが行っていたOCHの研究はまさに腸内細菌の成分を使った創薬研究であるということになってきたわけです。

和田：それは素晴らしいですね。基礎研究から臨床研究までずっと一連のものがつながった成果が上がってきているわけですね。臨床研究の方では、どのような成果を上げておられるのでしょうか。

患者さんのリンパ球の成分解析から興味深い結果が

山村：臨床研究というのはいろいろ定義が広いと思いますが、私たちは、診察に来られた患者さんの血液をいただきまして、すぐその場でリンパ球の成分解析をしております。その中でたまたま見いだした興味深い結果をご紹介します。視神経脊髄炎で、どの多発性硬化症の薬も効かないので、何かどこかおかしいところがあるに違いないということで神戸大から来ていた千原君という神経内科の大学院生が患者さんの血液をフローサイトメーターという機械を使って調べました。

すると、B細胞分画の中のプラズマブラストという未分化でかつ抗体産生能を持っているリンパ球が大幅に増えているということを見つけました。十数例解析しましたが視神経炎では多発性硬化症や健常者に比較して有意

に増えておりました。それで、このリンパ球はひよっとしたらアクアポリン4抗体とかを産生しているのではないかという仮説を考えました。彼が調べたところ実際アクアポリン4抗体をつくっていたのです。そして、この抗体産生細胞を制御すれば治療ができるのではないかとラボのみんなが言い出しまして、このリンパ球は一体どういう分子を使って生存しているのかということ調べました。その結果、インターロイキン-6がこの細胞の生存、機能に重要であるということが分かりました。そこで次に、インターロイキン-6の分子をブロックする治療を試みたわけです。

幸いなことに、日本はインターロイキン-6の研究が大変進んでおりまして、大阪大学の岸本先生のグループの皆さんがトシリズマブという抗体を日本で開発されておりました。既に関節リウマチの治療薬として承認まで受けておられました。トシリズマブがちょうど3年前に承認されたということを知りまして、これは適応拡大ができるのではないかと、センターの倫理委員会に申請をして臨床研究を進めることにしました。

それで、実際に何の治療をやってもうまくいかない患者さん7~8例にトシリズマブを投与したところ、劇的に効果があり、再発がピタッと止まりました。

和田：素晴らしいご研究ですね。臨床研究の場合バイオマーカーが重要になるのではないかと思います。

山村：多発性硬化症のバイオマーカーの研究も永年にわたって続けています。私の記憶だと2000年ぐらいだったと思うんですが、たまたま研究費をいただきまして、患者さんのT細胞を採取しどういう分子が発現しているかをDNAマイクロアレイで調べたことがありました。

その時に最上位に出た遺伝子が転写因子の一つであるNR4A2という遺伝子です。これがいまだに研究の対象になっておりまして、この分子が発現がどの自己免疫疾患でも高いということが1つのランドマークになっています。そこから次に発展したのが、NR4A2のノック

アウトマウス（遺伝子欠損マウス）を用いて見いだした別の転写因子であるEomes（エオメス）です。NR4A2のノックアウトマウスでも多発性硬化症のような病気がやはり起こるのですが、それにはEomesを発現するT細胞の神経細胞に対する障害活性が重要であることを見つけました。さらにEomes陽性のT細胞というのは、進行型多発性硬化症の患者さんの血液で大変増えているということが分かりました。つまりEomesは進行型の患者さんを見分ける重要なバイオマーカーになるということです。

患者さんの一言が研究の原動力に

和田：ありがとうございます。それでは最後に、多発性硬化症の患者さんを治したい、研究をしたいと思われた一番のきっかけは何だったのかお教えいただけませんか。

山村：私の研修医時代は神経疾患はなかなか治らないという考えが浸透していたのですが、多発性硬化症の患者さんだけは、入院されてステロイドとか使いますとよくなって帰られたことがありました。私はこの病気であれば根本的な治療ができるかもしれないと思ったのです。

大阪の住友病院というところで3年間神経内科医師をした時に、多発性硬化症の患者さん何名かの主治医になりましたが、お一人の若い女性の患者さんが入院されどどんどん悪くなっていかれて、その方から「何でもいいから研究して治療法を見つけてください。私は研究のためだったら何でも協力します。」と言われました。その一言が非常に重くて、何とかしなければいけないと思い、それがここまで続いている1つの原動力かと思います。

和田：今日は貴重なお話を伺わせていただきまして、本当にありがとうございました。

山村：どうもありがとうございました。

(収録 2017年9月26日)



対談中の山村先生（左）と和田先生（右）