



석진명

순천향의과대학 천안병원 신경과

## Pathogenesis and immunologic features of MOG and GFAP autoimmune diseases

Jin-Myoung Seok

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital

Clinical and research fields of autoantibodies related central nervous system (CNS) inflammatory disorders are growing. Following the identification of aquaporin-4 autoantibody for neuromyelitis optica, myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) autoantibodies has been reported recently, which could help better understanding of certain types of CNS inflammatory diseases. In this review, I summarized recent studies of MOG and GFAP autoantibodies in terms of pathogenesis and immunologic features.

**Key Words:** Mog, GFAP, CNS autoimmune disease

### 서론

중추신경계 자가면역성 질환에는 대표적으로 다발성 경화증(Multiple sclerosis, MS), 시신경척수염 범주질환(Neuromyelitis spectrum disorder, NMOSD) 및 급성파종성 뇌척수염(acute demyelinating encephalomyelitis, ADEM) 등이 있으며, 병리학적 소견 및 임상소견에서 공통점과 차이점 등이 있어, 임상의로 진료함에 있어, 이들 질환을 구분하여 진단하고 적절하게 치료하는 것은 매우 중요한 일이다.<sup>1</sup> 아쿠아포린-4 단백 자가항체(Aquaporin-4 autoantibody, AQP4)의 발견을 통해 NMOSD 질환에 대한 이해가 급격히 확장되었던 것처럼, 최근 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 및 Glial fibrillary acidic protein

(GFAP)과 관련된 자가항체들이 소개되고 이에 대한 질환들이 주목받고 있다.<sup>2-4</sup> 이에 저자는 MOG 및 GFAP 항체 관련 자가면역 질환의 발병기전과 면역학적 특성에 관해 살펴보고자 한다.

### 본론

#### 1. MOG autoimmune disease

##### (1) MOG 와 MOG 자가항체

MOG는 면역글로불린 상과(immunoglobulin superfamily)의 하나의 구성원으로 전체 길이가 218개의 아미노산으로 구성되어 있다 (28kDa). 특히 이 당단백은 중추신경계에만 선택적으로 존재 하며 myelin sheath의 바깥쪽과 oligodendrocyte 의 세포면에 분포한다. MOG는 myelin 의 약 0.05% 로 작은 비율로 존재하며, oligodendrocyte가 maturation됨에 따라 관찰된다. 기능은 명확하게 밝혀져 있지 않으나, cell adhesion molecule의 기능을 할 것으로 생각되고 있다.<sup>5</sup> (Figure 1)

Jin Myoung Seok

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

31 Soonchunhyang 6 gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea

Tel.: +82-41-570-2290,

Fax: +82-41-592-3810

E-Mail: jm.seok@schmc.ac.kr

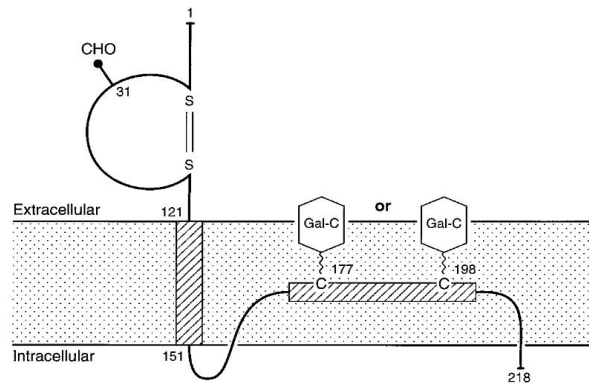


Figure 1. Myelin oligodendrocyte glycoprotein from Johns et al. 1999<sup>5</sup>

MOG 를 이용한 하여 유도된 실험적 자가면역 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 동물 모델에서, MS 와 비슷한 양상의 병리학적 특성을 보이는 병변을 관찰할 수 있었으며, 이러한 병변은 MOG-specific T cell과 MOG 자가항체에 의해서도 유도될 수 있음이 알려졌다.<sup>6,7</sup> 이에 MS를 포함한 중추신경계 탈수초성 질환에서 중요한 항체로 MOG 자가항체에 대한 많은 연구들이 있었다. 하지만, 연구 결과들이 일관되지 않은 소견을 보이는 경우가 많아 해석의 어려움이 있었으며, 이는 연구에 따라 다양한 특성의 환자군이 이용되고, 또한 MOG 자가항체 검사를 위한 방법에 제한점이 있었던 것으로 생각된다.<sup>8,9</sup>

MOG 자가항체 연구 초기에는 ELISA 나 western blot 을 이용하였으며, 대표적으로 1999년 Reindl 등이 시행한 연구에서는 *Escherichia coli*를 이용한 recombinant human MOG 의 extracellular domain 이용하여 연구를 수행하여, MS 환자에서 38% (49/130), 다른 염증성 중추신경계질환에서 53% (17/32)에서 항체 양성을 확인할 수 있었다.<sup>10</sup> 하지만 이러한 초기 연구에서는 정상인에서도 다양한 빈도로 MOG 자가항체가 관찰되는 결과들이 확인되어 해석에 제한점이 있었으며, 검사에 이용된 MOG 는 linear 형태로, conformational structure나 glycosylation에 대한 고려가 부족하였다.<sup>8</sup>

O'Connor 등은 2007년 folded human MOG tetramer를 이용한 radioimmunoassay (RIA)를 통해 MOG 자가항체를 확인하였으며, MOG extracellular domain 의 conformational change가 MOG 자가항체 확인에 중요함을 보고 하였다. 또한 이 MOG 자가항체를 통해 ADEM과, 성인 MS를 구별할 수 있었으며, Cell-based assay (CBA)를 통해 이를

재확인하였다.<sup>11</sup> 이후 Waters 등이 시행한 최근 연구에서는 full-length MOG 와 IgG1-specific antibody를 이용한 CBA 를 이용하여 연구를 시행하였다. 이 연구에서, aquaporin-4 antibody 검사를 위한 총 1109개의 샘플 중 65개에서 MOG-IgG1 자가항체가 양성이었으며, seropositive NMO 와 정상인에서는 항체가 관찰되지 않아, 상기 방법을 통해 특이도를 향상시켜 MS 외의 다른 중추신경계 염증성 질환을 구분할 수 있음을 보여주었다.<sup>12</sup> Full-length MOG 및 IgG1 antibody를 이용한 CBA 방법이 현재 가장 특이도를 높은 검사 방법으로 생각되며, 이를 바탕으로 한 연구들이 활발하게 시행되고 있다. MOG 자가항체는 임상적으로, 소아 MS 및 ADEM, seronegative NMO, optic neuritis 등에서 주로 관찰되며, 특히 CIS 나 ADEM 의 경우는 급성기 시기에만 단기간 MOG 자가항체가 관찰되기도 하여, 임상적인 상황이나, 환자군에 따라 MOG 자가항체 검사가 중요할 수 있겠다.

## (2) MOG 자가면역 질환의 발병기전과 면역학적 특성

동물모델 연구와는 다르게 사람에서 MOG 자가항체가 발병에 직접적인 역할을 한다는 증거는 부족한 실정이다. 몇몇 MOG 자가항체 관련 병리조직학 연구 보고에 따르면, MOG 자가항체와 관련된 탈수초병변은 주로 MS pattern II 의 특징을 보여, myelin이 손실되고, 상대적으로 axon은 보존된 뚜렷한 plaque이 관찰되며, astrocyte는 잘 보존되어 있고, 혈관주위 T cell 침윤과, 보체 활성화의 증거들이 관찰되는 것으로 보고되었다.<sup>13</sup> 하지만 MOG 자가항체로 인한 병변을 시사하는 특징적인 병리조직학적 특성은 아직 확실하지 않은 것으로 보인다. 병리조건에서 확인된 astrocyte 보존 및 myelin의 손상은 CSF 연구를 통해서도 확인할 수 있으며, Kaneko 등의 보고에 따르면, MOG 자가항체 양성 군에서, MBP수치는 AQP4 자가항체 양성 군과 비슷하게 MS 나 control 과 비교하여 더 높은 수치를 보이나, GFAP 는 관찰되지 않는 소견을 보였다.<sup>14</sup>

병리학적 소견 및 human MOG 자가항체가 주로 IgG1 인 점을 고려할 때, human MOG 자가항체를 통한 탈수초 병변은 보체 관련되어, 발생할 것으로 생각되며, 그 외 NK cell 유도를 통한 antibody dependent cytotoxicity 를 보고한 연구들도 있다.<sup>15</sup> 하지만, 다수의 연구들은 in vitro 연구이며, 발병 역할을 직접적으로 확인하기 위한 in vivo 연구는 아직까지 많지 않다. MOG 유전자는 종 간에 비교적 보존이 잘 되어있는 것으로 생각되나, 사람과 쥐의 MOG 의

항원 결정인자의 미세한 차이로도 항체 반응성이 달라 질 수 있는 것으로 알려져 있어, 이러한 쥐 동물모델에서 human MOG 자가항체의 effector mechanism에 대한 연구는 해석에 제한점이 있다.<sup>9</sup> 한 연구에서는 human MOG 자가항체를 경막 내 주입하여 가역적인 뇌부종과 myelin 손실이 관찰됨을 보고 하였으나, 보체 침윤은 매우 부분적으로 관찰되었다.<sup>16</sup> 다른 연구에서는 human MOG 자가항체 양성 군에서 rodent brain 에 반응성이 있는 대상들만 모아 ex vivo로 MOG 자가항체가 complement dependent demyelination 나타남을 보고 하여, cross-reactivity 가 쥐 동물모델에서 human MOG 자가항체 연구에 중요함을 확인 하였으나 이 연구에서도 MBP 을 통해 유도된 rodent EAE 모델에서는 뚜렷한 병변을 만들지 못하는 소견을 보였다.<sup>17</sup>

MOG 자가항체 양성 질환에서의 cytokine 등에 관한 연구는 아직 많지 않으며, MOG 자가항체 양성 환자의 CSF 에서 B cell 관련 cytokine/chemokine (CXCL13, APRIL, BAFF, CCL19) 등이 주로 상승된 소견을 보였다.<sup>18</sup> 이 부분에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요한 것으로 사료된다.

## 2. GFAP autoimmune astrocytopathy

Autoimmune GFAP astrocytopathy는 2016년 처음 보고 되었으며, 환자 CSF의 GFAP 자가항체가 indirect immunofluorescence 방법으로 mouse brain에서 관찰되었다.<sup>2, 19</sup> 또한 다양한 GFAP isoform plasmid 를 transfection 한 세포를 통해 GFAP 에 특이성을 확인하였다. 현재까지는  $\alpha$  isoform 이 임상적인 유용성이 가장 큰 것으로 생각되나,<sup>20</sup> 한 연구에서는 GFAP $\epsilon$ -IgG 가 몇몇 환자에 관찰되어, 다른 GFAP isoform 의 진단적 유용성에 관한 추가적인 연구가 필요한 것으로 사료된다.<sup>21</sup> 몇몇 병리학적 연구에서 brain biopsy 조직과 meninges에서 혈관주위로 necrotizing inflammation 및 면역세포 (T cell 및 B cell) 침윤 소견이 관찰되었다. GFAP가 세포내에 존재하기 때문에, GFAP astrocytopathy 는 cytotoxic T cell이 주된 병리적인 역할을 할 것으로 생각된다. 향후 다양한 시기의 GFAP astrocytopathy 병변에 관한 병리학적 연구 및 면역학적 특성에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>20</sup>

## 결론

중추신경계 자가면역 질환에 대한 이해가 넓어지면서, 특히 중추신경계와 연관된 자가항체들은 병의 발병과정에

중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.<sup>22-24</sup> MOG 자가항체는 최근의 CBA를 통한 항체 검사 방법의 발전을 통해 좀 더 심도 있는 임상 혹은 면역학적 관련 연구가 활발히 진행되고 있으며, GFAP 자가항체는 최근 보고되어, 임상적인 특성에 대해 알아가고 있는 상황이다. 중추신경계 자가면역 항체를 통해 관련 질환의 발병기전을 이해하고, 더욱 명확하게 구분할 수 있을 것으로 기대된다.

## Reference

1. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:134-142.
2. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittock SJ, Aksamit AJ, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73:1297-1307.
3. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:202-214.
4. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
5. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem* 1999;72:1-9.
6. Iglesias A, Bauer J, Litzenburger T, Schubart A, Linington C. T- and B-cell responses to myelin oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Glia* 2001;36:220-234.
7. Genain CP, Nguyen MH, Letvin NL, Pearl R, Davis RL, Adelman M, et al. Antibody facilitation of multiple sclerosis-like lesions in a nonhuman primate. *J Clin Invest* 1995;96:2966-2974.
8. Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:147-159.
9. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016;15:307-324.
10. Reindl M, Linington C, Brehm U, Egg R, Dilitz E, Deisenhammer F, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999;122 ( Pt 11):2047-2056.
11. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007;13:211-217.
12. Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, Reindl M, Lang B, Sato DK, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients

- with inflammatory neurologic disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e89.
13. Spadaro M, Gerdes LA, Mayer MC, Ertl-Wagner B, Laurent S, Krumbholz M, et al. Histopathology and clinical course of MOG-antibody-associated encephalomyelitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:295-301.
  14. Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1257-1259.
  15. Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009;66:833-842.
  16. Saadoun S, Waters P, Owens GP, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:35.
  17. Peschl P, Schanda K, Zeka B, Given K, Bohm D, Ruprecht K, et al. Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination. *J Neuroinflammation* 2017;14:208.
  18. Kothur K, Wienholt L, Tantsis EM, Earl J, Bhandarkar S, Prelog K, et al. B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLoS One* 2016; 11:e0149411.
  19. Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, Fang B, Aksamit AJ, Morris PP, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol* 2017;81:298-309.
  20. Zekeridou A, McKeon A, Flanagan EP. A path to understanding autoimmune GFAP astrocytopathy. *Eur J Neurol* 2018;25:421-422.
  21. Long Y, Liang J, Xu H, Huang Q, Yang J, Gao C, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018;25:477-483.
  22. Kim SH, Kim HJ. Central nervous system neuroinflammatory disorders in Asian/Pacific regions. *Curr Opin Neurol* 2016;29:372-380.
  23. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
  24. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Sack U. Autoantibody diagnostics in clinical practice. *Autoimmun Rev* 2012;11: 207-211.