

論文の内容の要旨

論文題目 中枢神経系脱髄性疾患におけるリンパ球の病態解析

氏名 松岡貴子

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) および視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) は中枢神経系の脱髄性疾患である。MS は時間的空間的に多発する脱髄巣の存在によって診断される難治性疾患で、発症の原因として単一のものは見つかっていない。ゲノムワイド遺伝子解析から、ヒト白血球抗原やヘルパーT細胞、制御性T細胞に関する遺伝子が疾患感受性遺伝子として報告され、その病態に自己免疫応答が関与していると考えられている。また、髄液中のオリゴクローナルバンドの存在も髄腔内で免疫グロブリンがクローン増殖性に産生されていることを示し、何らかの自己抗原に対する反応を示唆する。家族発症が多いものの一卵性双生児での疾患浸透性が30%程度にとどまることから、MSは自己免疫に関連した遺伝的背景を持った人に、食生活や感染症などの環境要因が関わって発症する多因子疾患と考えられている。

NMOは、視神経炎と脊髄炎を特徴とする脱髄性疾患で、発症後比較的早期に失明に至ることもある重篤な疾患である。MSが欧米に多いのに比べて、NMOは日本を含むアジアに多く、また、脳病変は発症当初はまれで、あったとしてもMSとは形状が異なるとされている。NMOに疾患特異的治療はまだ確立されていない。NMOでは、中枢神経系ではアストロサイトの足突起に高発現する選択的水チャンネルであるアクアポリン4 (aquaporin 4, AQP4) に対する自己抗体が同定されている。再発性脊髄炎や再発性神経炎などNMOの部

分症状や、自己免疫疾患に合併した視神経炎や脊髄炎などをさす、NMO 関連疾患 (NMO spectrum disorder, NMOsd) という概念も提唱されている。MS の治療薬であるインターフェロン $\beta 1$ (interferon $\beta 1$, IFN- $\beta 1$) 製剤を NMO 患者に投与すると、病勢が悪化することが知られており、この両者の鑑別は重要であるが、自己抗体陰性の NMO もあり、鑑別はしばしば困難である。他方、MS の中にも IFN- $\beta 1$ 治療で悪化する症例があることも認識されている。

NMO 患者末梢血では、プラズマブラストと呼ばれる B 細胞の亜分画が MS や健康コントロール (healthy control, HC) に比較して増加していること、およびこの集団が NMO の自己抗体産生細胞であること、またこの集団は生存にインターロイキン 6 (interleukin 6, IL-6) を要することが報告されていた。プラズマブラストは、健康な人でもワクチン接種など抗原刺激を受ければ 5~9 日後に一過性に増加する B 細胞の亜分画で、液性免疫反応を担う抗体産生細胞である。近年の研究では、サイトカイン分泌などを通して免疫調整も行うことが知られている。

本研究では、まず、中枢神経系脱髄性疾患患者連続 52 症例の臨床サンプルを用いて、末梢血 B 細胞の解析を行った。患者の内訳は、再発寛解型 MS が 28 例、NMO が 16 例、抗 AQP4 抗体陰性 NMO が 2 例、脊髄炎が 2 例、その他が 4 例であった。B 細胞に占めるプラズマブラストの割合について、再発寛解型 MS、NMO、HC (6 名) について統計解析したところ、NMO と再発寛解型 MS の間に有意差を認めた。ここまでは先行研究と同じであったが、しかしながら、再発寛解型 MS の一部にプラズマブラスト頻度の高い症例を認めた。HC から割り出したカットオフ値でプラズマブラスト頻度高値群を定義し、この群の疾患背景を見たところ、IFN- $\beta 1$ 治療が有効もしくは継続可能であった症例がいなかった。また、自己抗体の保有率や自己抗体介在性の自己免疫疾患の合併率がプラズマブラスト頻度低値群に比較して高かった。このため、B 細胞におけるプラズマブラスト頻度の測定によって、再発寛解型 MS の中でもいわゆる通常型 MS とは異なる疾患背景を持つ一群を同定できる可能性があった。

次に、NMO 患者で増加し、自己抗体産生を行うため病原性が高いと考えられたプラズマブラストに着目した。プラズマブラストは生存に IL-6 受容体 (IL-6 receptor, IL-6R) シグナリングを要するため、IL-6R の阻害が治療に結びつく可能性があった。また、NMO 患者では髄液中 IL-6 が増加していることが知られており、これが病態形成に大きく関与していると想像された。抗 IL-6R 抗体であるトシリズマブ (tocilizumab, TCZ) はすでにリウマチ治療薬として販売されており、これを用いる臨床研究が国立精神・神経医療研究センターで立ち上げられた。この臨床研究の結果、TCZ が NMO の再発抑制に非常に効果的であることがわかったが、本研究ではその免疫学的背景を詳細に研究した。

本研究では、7 人の NMO/NMOsd 患者への TCZ 投与前後の詳細なリンパ球解析を通して、その免疫的な疾患背景に、複数系統のリンパ球の数的異常を見出した。プラズマブラスト数は、予測に反して、治療後に明らかな減少を認めなかった。NMO/NMOsd 患者では未熟なナイーブ B 細胞であるトランジショナル B 細胞が減少しており、TCZ 治療後に増加傾向を示したが 1 年の観察期間では有意差に至らなかった。免疫反応を調節する、制御性 T 細胞のうち、最も制御能が高いとされる活性化制御性 T 細胞は、治療前は HC に比べて有意に減少しており、治療後 1 年で有意に増加した。また、別系統の制御性細胞である CD56 強陽性ナチュラルキラー細胞は、半年の経過で有意に増加を認めた。また、6 人の患者において、自己抗体である抗 AQP4 抗体の量的変化を検討したところ、血清中では 1 年間の経過で低下傾向であったが、髄液中では明らかな低下を認めなかった。以上、IL-6R シグナリングの阻害によって、NMO/NMOsd 患者の多様な末梢血の免疫担当細胞の数的変化を認めた。

かつて、中枢神経の脱髄性疾患という大きな概念の中で MS にもいくつかの病型が認識され、その中から PPMS、RRMS、SPMS の分類がなされた。また、21 世紀に入って NMO という新たな疾患概念が独立し、抗 AQP4 抗体というマーカーの発見でその存在が裏付けられた。また、NMOsd という概念も提唱されている。そして、近年では RRMS や NMO もそ

れぞれが必ずしも同質な疾患背景を持つ集団ではなく、個別にみるとさまざまな免疫背景を持つ症例が混在していることが認識されるようになった。今後、病名や臨床経過だけではなく、個々の患者の病態を踏まえた治療選択は重要となるだろう。本研究の知見は、中枢神経系自己免疫性脱髄性疾患の病態に迫り、また将来的には患者個別の免疫的背景を考慮した治療選択をする上で、貴重なデータを提供するものであると考える。