

審査の結果の要旨

氏名 松岡 貴子

本研究は、中枢神経系脱髄性疾患の病態について、免疫学的背景を明らかにするため、ヒト臨床サンプルを用いて主に末梢血中のリンパ球の解析を行ったもので、以下の結果を得ている。

1. 研究の第一部として、まず、プラズマブラストは、視神経脊髄炎（NMO）患者末梢血において自己抗体である抗アクアポリン4（AQP4）抗体を産生する細胞集団であり、病態との関連が示唆されていた。このことを踏まえて、国立精神・神経医療研究センター病院神経内科の外来および入院患者連続52症例の末梢血単核細胞中のBリンパ球の亜分画であるプラズマブラスト頻度をフローサイトメトリーで解析した。この結果、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者ではNMO患者よりも優位にプラズマブラスト頻度が低く、これは先行研究に矛盾しない結果であった。しかしながら、RRMSの一部にプラズマブラスト頻度の高値を認めた。このような症例は先行研究では示されていないが、これは先行研究ではRRMSとして脊髄炎合併など非典型経過例を除外し通常型MSに絞っていたためと考えられた。
2. 健康コントロール（HC）のプラズマブラスト頻度から算出したカットオフ値を用いてプラズマブラスト頻度高値群と低値群を設定したところ、RRMS患者の25%が高値群に分類された。高値群の疾患背景について検討したところ、高値群ではインターフェロンβ1（IFN-β1）製剤が有効もしくは継続可能であった症例がなく、自己抗体保有率や自己抗体介在性の自己免疫疾患の合併率が低値群に比較して高かった。
3. もともとIFN-β1はRRMS患者の末梢血中の好中球と単球からのBAFF（B cell activating factor of the TNF family）の増加を介して、B細胞の生存を刺激して炎症を長引かせる可能性や自己抗体を産生させる可能性が指摘されていた。また、IFN-β1製剤はNMO患者では疾患を増悪させることが知られていた。本研究の結果からは、RRMSのうちプラズマブラスト頻度が高い群は、T細胞免疫主体の病態と考えられる通常型MSとは異なった免疫背景を持つ一群である可能性が示唆された。
4. 次に、NMO患者末梢血から分離したプラズマブラストについては、その生存と抗AQP4抗体産生過程にインターロイキン6（IL-6）が必要であることが先行研究で報告されていた。これを踏まえて国立精神・神経医療研究センターでは、IL-6受容体阻害薬であるトシリズマブ（TCZ）に着目し、プラズマブラストを標的として、NMOにおけるTCZの適応外使用に関する研究と、安全性および有効性に関する研究を立ち上げた。これらの臨床経過で、TCZはNMOの再発抑制に非常に効果的であることがわかった。本

研究の第二部ではその免疫的背景を探る目的で、7名のNMO患者末梢血のリンパ球各分面の数的変動および6名の血清中と脳脊髄液中の抗AQP4抗体の経時的変化について解析・検討した。

5. NMO患者末梢血では、B細胞のうち、特に未熟なナイーブB細胞であるトランジショナルB細胞の数が減っていた。この集団は一年間のTCZ治療ののちに増加傾向を示したが、有意差には至らなかった。TCZ投与に際して標的と考えていたプラズマブラストは、治療前にはHCに比較して増加していたが、予想に反して治療後に有意な減少を認めなかった。この間、血清中抗AQP4抗体は有意差に至らないものの減少していた。このことから、プラズマブラストの生成過程にIL-6は必ずしも必須ではなく、プラズマブラストが骨髄などの定着先で生存し、抗AQP4抗体を産生する過程がIL-6依存性である可能性があった。そして、その段階にTCZが作用して自己抗体の減少とともに臨床的に再発抑制効果を示した可能性があった。
6. また、NMO患者末梢血中では、活性化制御性T細胞が有意に減少しており、TCZ投与後に有意に増加した。また、制御能があるとされるCD56強陽性ナチュラルキラー(NK)細胞もTCZ投与後6か月間で増加を認めた。これらの細胞集団は、MS患者でも治療後に増加することが報告されていた。このため、自己免疫性脱髄性疾患の病態背景に共通する経路が治療によって是正された可能性があった。そのほかには、CXCR5陽性メモリーCD4T細胞とCD56弱陽性NK細胞、ガンマデルタT細胞の減少を認めた。
7. 本研究を通して、NMO患者末梢血では、複数系統のリンパ球亜分面の数的異常があることと、TCZ治療後にその一部が改善していることがわかった。このことから、IL-6がNMOの病態形成に深くかかわっていることが示唆された。

以上、本論文ではヒト臨床検体を用いたリンパ球の詳細な解析から、RRMS患者のヘテロ性を知る手がかりを得た。また、NMO患者のTCZ投与前後の詳細なリンパ球解析を世界で初めて行った。これらの知見は、中枢神経系脱髄性疾患の病態の解明に貢献をなす可能性が高く、学位の授与に値すると考えられる。