

平成 28 年度研究報告書

再発寛解型多発性硬化症における臨床経過と末梢血濾胞性 T リンパ球

班 員 野村 恭一¹⁾

共同研究者 久保田 昭洋¹⁾, 杉本 恒平¹⁾, 古谷 真由美¹⁾, 田中 寛¹⁾,
宮内 敦生¹⁾, 石塚 慶太¹⁾, 鈴木 理人¹⁾, 齋藤 あかね¹⁾,
原 渉¹⁾, 成川 真也¹⁾, 田島 孝士¹⁾, 伊崎 祥子¹⁾,
吉田 典史¹⁾, 王子 聡¹⁾, 三井 隆男¹⁾, 傳法 倫久¹⁾,
深浦 彦彰¹⁾

研究要旨

今回われわれは、再発寛解型多発性硬化症 (MS) 患者において末梢血濾胞性 T リンパ球 (Tfh) を測定した。末梢血 Tfh と臨床的背景 (罹病年数, EDSS, 脳 MRI T1 病巣数, 再発回数) の関連を検討した。対象は 34 名の再発寛解型 MS 患者であり, 末梢血 Tfh 細胞は CD4+CXCR5+ と設定, フローサイトメトリー法にて測定した。結果は, 臨床的背景 4 項目のうち再発回数のみが末梢血 Tfh との相関分析において有意に逆相関を認めた ($r=-0.61$, $p=0.0001$)。

研究目的

濾胞性 T リンパ球 (Follicular helper T ; Tfh) とは, 2000 年に報告がされ, リンパ節の病理にて濾胞中心に存在する CD4 と CXCR5 を発現するヘルパー T 細胞である¹⁾。STAT3 を転写因子とし, Naïve T 細胞より分化する Th1・2・17 とは独立したサブセットとされている。IL-21 がその特異的な産生サイトカインと言われている。Tfh は様々な作用がいられている。B 細胞と結合することで memory B 細胞や形質細胞への分化を促す。Tfh が主に産生する IL-21 が B 細胞を強力に分化させる。胚中心の Tfh は樹状細胞から抗原情報を受け, より抗原特異性の強い memory B 細胞を活性化・抗体産生を

促進する¹⁾。

末梢血における Tfh 細胞については, IL-21 の産生能や B 細胞の活性化能を有すると報告されている²⁾。これは, 末梢血 Tfh がリンパ組織から遊出した可能性と, 病態を反映するバイオマーカーになりうることを示唆すると思われる。全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 皮膚筋炎, 糖尿病においては末梢血 Tfh がその疾患活動性や抗体価と関連するとされている³⁾。今回我々は, 再発寛解型 MS 患者において末梢血 Tfh を測定し, その臨床背景と比較することで, 関連性を解明することを目的とした。

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究方法

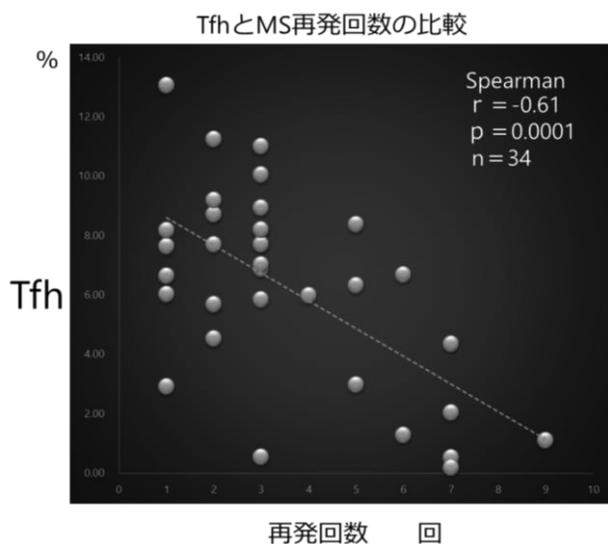
対象：当科に通院している 34 名の再発寛解型 MS 患者を対象とした。

方法：末梢血の Tfh 測定は表面マーカーを CD4+CXCR5+と設定した。通常の採血にて静脈血約 1ml をヘパリン加採血管にて採取，表面マーカー染色後，赤血球を溶血し除去，フローサイトメトリ法（BD 社 FACS CANTO II）にて測定した。結果は，全リンパ球数中の割合とした。

患者背景の罹病年数，EDSS，脳 MRI T1 病巣数，再発回数，各項目と末梢血 Tfh の相関を検討した。

研究結果

全 MS 患者における末梢血 Tfh 測定結果は， $6.27 \pm 3.28\%$ (mean \pm SD) であった。Tfh と MS 罹病期間，EDSS，MRI T1 病巣数の比較では明らかな相関は認めなかった ($r=-0.09$, -0.30 , -0.41)。Tfh と MS 再発回数の比較では有意な逆相関の関係を認めた ($r=-0.61$, $p=0.0001$, $n=34$)



考 察

Li ら⁴⁾は，MS20 名と健常者 20 名において末梢血 Tfh (CD4+CXCR5+PD-1+) を測定・比較し，有意な差を認めなかったと報告している。末梢血 Tfh は，MS において病態への関連は少ないと考えられ

ている。今回の研究では MS と末梢血 Tfh との有意な関連が示された。また各パラメータの中で再発回数のみが関連を認めたことは，再発回数が MS の病態において重要な要素であると考えられた。MS 再発回数が多いほど末梢血 Tfh は低値を示すことの意義については，MS が再発・進行することにより免疫メカニズムが破綻をきたすことにより末梢血 Tfh が低下することが考えられた。

結 論

再発寛解型 MS 患者において末梢血 Tfh と再発回数は有意な逆相関の関係を認めた。

文 献

- 1) Breitfeld D, et al. Follicular B helper T cells express CXCR5 chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med.* 2000 4; 192: 1545-1552.
- 2) Morita R, et al. Human blood CXCR5 (+) CD4 (+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity.* 2011 28; 34: 108-121.
- 3) 中山田真吾ら. 自己免疫疾患における濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞. *日本臨床免疫学会会誌.* 2016 39: 1-7.
- 4) Li YJ, et al. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders. *J Neuroimmunol.* 2015 15; 278: 239-246.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし