日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討および中枢性炎症性脱髄疾患と中枢神経系悪性腫瘍の鑑別における髄液検査の有用性に関する研究

分担研究者：清水優子[1]
共同研究者：池口亮太郎[1]、清水　悟[2]、太田宏平[3]、北川一夫[1]
所属施設名：1. 東京女子医科大学　神経内科、
2. 東京女子医科大学　総合研究所・研究部
3. 東京理科大学　理学部

研究要旨：H26 年度は炎症促進バイオマーカーとして注目されているレプチンについて、日本人健常者、MS 患者と視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）患者の疾患活動性との関連について検討した。その結果、血清レプチンは MS 患者群では再発期に高値、寛解期、IFN β 投与後で有意に低下、MS, NMODS ともに EDSS と正の相関がみられ、レプチンは疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。H27~28 年度は、中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍との鑑別における髄液検査の有用性について検討した。その結果、髄液中の蛋白、IL-10、可溶性 IL-2 受容体検査は中枢炎症性脱髄性疾患と中枢神経悪性リンパ腫の鑑別に有用であった。発症年齢と髄液可溶性 IL-2 受容体の組み合わせによる感度は 99.1%、特異度は 76.9%、ROC 解析による AUC は 0.928 であり、両疾患群の鑑別に、より有用であることが示唆された。

H26 年度

A.研究目的

近年、脂肪細胞はアディポサイトカインとよばれる生理活性物質を産生すると考えられており、そのなかのレプチンは代表的なアディポサイトカインである。レプチンは、炎症促進バイオマーカーとして注目されている。今回我々は、健常者および日本人MS患者と視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）患者の血清中レプチンを測定し疾患活動性との関連について検討した。

B.研究方法

対象は、健常者 12 名（男女比 1:1、平均年齢 42.7±16.8 歳）診断確定 MS 患者計 29 例（男女比 8:21、平均年齢 40.6±8.8 歳、治療は IFN-β　14 例）と、NMOSD 患者 12 例（男女比 5:1、平均年齢 51.1±15.0 歳）である。MS 患者の再発期、寛解期、IFN-β 治療中、NMOSD 患者の再発期の、血清中レプチンを RIA 法により測定した。

（倫理面への配慮）

この研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

C.研究結果

1.血清レプチンは MS 患者群では再発期に高値、寛解期、IFN β 投与後で有意に低下。2.MS、NMOSD 群ともに EDSS と正の相関を認めた。

D.考察

レプチンのT細胞への作用は、ナイーブT細胞を刺激しIL－2を産生させ、メモリーT細胞に対しては、IFN-γやTNFαを産生するTh1細胞へのSwitchを促進させ、またregulatory T細胞やTh2細胞を抑制する作用が報告されている。血清レプチンの疾患活動性マーカーとして有用性については、さらに症例を増やしフィンゴリモド、ナタリズマブ、コパキソン、フマル酸ジメチルなどの疾患修飾薬や病型についても検討する予定である。

E.結論

健常者および日本人MS、NMOSD患者血清中レプチンを測定し疾患活動性、治療、EDSSとの関連性について検討した。血清レプチンはMS患者群では再発期に高値、寛解期、IFNβ投与後で有意に低下、EDSSと正の相関がみとめられた、日本人においてもレプチンは疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。

H27－H28年度

A. 研究目的

MSとNMOSDなどの中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別に苦慮することがしばしば遭遇する。今回われわれは、中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍との鑑別における髄液検査の有用性を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、2006年3月から2016年10月までの期間でのMS(64名)、NMOSD(35名)、TDL(20名)、神経膠腫（10名)、中枢神経悪性リンパ腫（13名)、筋萎縮性側索硬化症（32名)患者。髄液中の細胞数、蛋白、糖、IL-6、IL-10、可溶性IL-2受容体、MBP、OCBおよびIgG Indexを測定した。IL-6はCLEIA法、IL-10・可溶性IL-2受容体・MBPはELISA法を用いた。臨床的パラメーターと髄液所見によるロジスティック回帰分析を行い各疾患のマーカーを検索した。

(倫理面への配慮)本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

C.研究結果

１．中枢神経悪性リンパ腫の発症年齢(63.0±9.9)は、MS(33.0±11.2)、NMOSD(43.1±16.5)、TDL（32.±14.2）などの中枢性炎症性脱髄性疾患と比較し有意に高かった。２．中枢神経悪性リンパ腫では、

髄液中の蛋白、IL-10、可溶性IL-2受容体がMS、NMOSD、TDLなどの中枢性炎症性脱髄性疾患と比較し有意に高かった(図2、3)。ロジスティック解析を行い、(1) 発症年齢が56歳以上、(2) 髄液可溶性 IL-2 受容体の上昇が中枢神経悪性リンパ腫の存在を示唆することが判明した。発症年齢と髄液可溶性 IL-2 受容体の組み合わせによる感度は99.1%、特異度は76.9%、ROC解析によるAUC (area under curve)は0.928であった。

D.考察

髄液中の蛋白、IL-10、可溶性IL-2受容体検査は中枢炎症性脱髄性疾患と中枢神経悪性リンパ腫の鑑別に有用であった。さらに髄液検査と臨床所見の組み合わせも、両疾患群の鑑別により有用であることが示唆された。

E. 結論

髄液検査は悪性リンパ腫と中枢性炎症性脱髄性疾患の鑑別に有用である。より鑑別精度を高めるため今後さらなる検討が必要である。

F.研究発表

１）国内

口頭発表	(10) 件
原著論文による発表	(2) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 清水優子. 多発性硬化症の妊娠・出産—自験例

を含めた最近の知見－. 東京女子医科大学雑誌. 84：E29 -34, 2014

2. 池口亮太郎、清水優子、清水悟、小林正樹、内山真一郎. 多発性硬化症，視神経脊髄炎，中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別における IgG index，髄液 IL-6・可溶性 IL-2 受容体・MBP の有用性. 東京女子医科大学雑誌 84(臨増１)：E141-148, 2014.

学会発表

1. 清水優子.「神経治療とケアの参加型ワークショップ：実例から治療・ケアの プランを考える」。第 34 回日本神経治療学会総会、米子、2016
2. Ikeguchi R, Shimizu Y, Shimizu S, Kitagawa K. Usefulness of cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of CNS demyelinating diseases and CNS malignant lymphoma. Sendai Conference,Sendai,2016
3. 清水優子、池口亮太郎、北川一夫。多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の妊娠・出産にともなう末梢血リンパ球表面マーカーの検討. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会(長崎) Neuroimmunology 21(1),122;2016
4. 清水優子. 視神経脊髄炎の妊娠・出産. 第57回日本神経学会学術大会(神戸)5月;2016
5. 清水優子. 多発性硬化症と妊娠. 日本神経学会第 103 回近畿地方会共催セミナー講演, 大阪, 2015
6. 清水優子、池口亮太郎ら. 多発性硬化症と視神経脊髄炎関連疾患患者における血清レプチンの検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
7. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira J-I. Outcomes of pregnancy during IFN beta-1a in patients with multiple sclerosis. 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 新潟、2015
8. 清水 優子, 吉澤 浩志, 佐藤 萌子, 吉本 暖加, 内山 由美子, 永田 怜子, 松井 英雄, 内山 真一郎, 北川 一夫. 妊娠を契機とした MG の増悪に IVIG が有効であった症例. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会. 神経免疫学 19(1), 167 ;2014
9. ShimizuY, Ota K, Ikeguchi R, Kitagawa K.Th1/Th2-related chemokine receptors in peripheral T cells in patients with muliple sclerosis treated with fingolimod. The 1st MS Summer College in FUKUOKA, Fukuoka 2014
10. 清水優子, 中島一郎, 大橋高志, 横山和正, 高橋利幸, 藤原一男, 内山真一郎. NMO spectrum disorder の妊娠・出産にともなう再発因子の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡、2014

２）海外

口頭発表	(5) 件
原著論文による発表	(5) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(3) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguch R, Takahashi T, Misu T, Shimizu S, Aoki M, Kitagawa K. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler.2016; 22(11): 1413-1420
2. Shimizu Y, Kitagawa K. Management of myasthenia gravis in pregnancy. Clinical and Experimental Neuroimmunology 7:199－204,2016
3. Shimizu Y. The management for multiple sclerosis and neuromyelitis optica in pregnancy and childbearing. Clinical and Experimental Neuroimmunology 6 : 93–98, 2015
4. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T. Kira JI. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. Clinical and Experimental Neuroimmunology 6 (2015) 402–408
5. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with myasthenia gravis and a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 125:217-221. 2014
6. Kobayashi M, Shimizu Y, Shibata N, Uchiyama S. Gadolinium enhancement patterns of tumefactive demyelinating lesions: Correlations with brain biopsy findings and pathophysiology. J Neurol 261(10):1902-1910. 2014
7. Niino M、Mifune N、Kohriyama T、Mori M、Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology 2014 Jan 6;14:3. Doi: 10. 1186/1471-2377-14-3.
8. Matsui M, Shimizu Y, Doi H, Tomioka R, Nakashima I, Niino M, Kira J-I. Japanese Guidelines for Fingolimod in MS: putting into practice. Clinical & Experimental Neuroimmunology 5:34-48,2014

学会発表

1. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Usefulness of

CSF examination in diagnosis of CNS demyelinating disease and CNS lymphoma.9th congress of the Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Bangkok Thai. 2016

2. Shimizu Y. Management of Asian MS and NMOSD patients during pregnancy and postpartum. Educational Seminar, 9th Pan-Asian Committee Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Bangkok Thai,2016
3. Shimizu Y, et al. Plasma osteopontin levels and expression of cytokine receptors and regulatpry T cells in peripheral blood lymphocytes during pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. 32nd Congress of ECTRIMS, London UK, 2016
4. Shimizu Y, Ikeguchi R, Ota K, Kitagawa K. Comparison of Fingolimod and Interferon-Beta Effects on Th1/Th2-Related Chemokine Receptors on Peripheral T Cells in Patients With Multiple Sclerosis. The 67th American Academy of Neurology Annual Meeting. Washington DC. USA, 2015
5. Shimizu Y, Fujihara K, Nakashima I, et al. Risk of neuromyelitis optica spectrum disorder relapsing associated with pregnancy on Japanese patients. 2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS Meeting ,Boston USA, 2014

G．知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし