

フィンゴリモドによる BAFF 誘導機構の研究

班 員 新野正明¹⁾
共同研究者 宮崎雄生^{1),2)}, 高橋恵理¹⁾, 深澤俊行³⁾, 網野 格²⁾, 中野史人²⁾,
中村雅一²⁾, 南 尚哉²⁾, 藤木直人²⁾, 土井静樹²⁾, 菊地誠志²⁾

研究要旨

われわれは、フィンゴリモドが多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)患者において血中の B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)濃度を上昇させることでtransitional B細胞を増加させることを報告した。本研究ではフィンゴリモドによる血中BAFF上昇のメカニズムを検討した。健常者の静脈血より分離した免疫細胞からのBAFF産生に対するフィンゴリモドの作用を検討した。単球におけるBAFF発現を健常者,無治療MS患者,フィンゴリモド服用MS患者,interferon (IFN)β治療MS患者で比較した。さらにフィンゴリモド服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数の相関を検討した。その結果、フィンゴリモドは単球,好中球,B細胞からのBAFF産生に直接影響を及ぼさなかった。また、IFNβ治療MS患者の単球でBAFF発現が著明に上昇していた一方、フィンゴリモド服用MS患者の単球ではBAFF発現の上昇は見られなかった。フィンゴリモド服用MS患者では血中BAFF濃度とB細胞数との間に正の相関が見られた。以上の結果から、フィンゴリモドは免疫細胞からのBAFF産生を直接増強させないこと、フィンゴリモド服用MS患者血中BAFF上昇の起源は単球ではないこと、そのメカニズムはIFNβ治療とは異なること、またB細胞数が減少することで血中BAFFが余剰となる訳ではないことが明らかとなった。

研究目的

われわれは、フィンゴリモドが多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)患者において血中の B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)濃度を上昇させることでtransitional B細胞を増加させることを報告したが、そのメカニズムは不明である。本研究ではフィンゴリモドが血中BAFFを上昇させる機序を検討した。

研究方法

5名の健常者の静脈血から単球,好中球を分離し,フィンゴリモドリン酸で24時間培養後,IFNβ刺激に対するBAFF産生を解析した。また,末梢血単核細胞をフィンゴリモドリン酸で24時間培養後,phorbol myristate acetateと

ionomycinで刺激し,B細胞,T細胞からのBAFF産生をフローサイトメーターで解析した。6名の健常者,5名の無治療MS患者,8名のフィンゴリモド服用MS患者,4名のIFNβ治療MS患者の静脈血から単球を分離し,BAFF発現を解析した。さらに,22名のフィンゴリモド服用MS患者において,血中BAFF濃度とB細胞数の相関を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センター,さっぽろ神経内科病院の倫理委員会の承認を得ており,被検者から検体を採取する際には十分な説明の上,文書で自発的同意を得た。

- 1) 北海道医療センター 臨床研究部
- 2) 同 神経内科
- 3) さっぽろ神経内科病院

研究結果

フィンゴリモドは単球,好中球のBAFF発現を変化させず,またIFNβによるBAFF誘導に

も影響を及ぼさなかった。同様にフィンゴリモドは B 細胞からの BAFF 産生にも影響を及ぼさなかった。本検討では T 細胞からの BAFF 産生は検出できなかった。IFN β 治療 MS 患者の単球は BAFF 発現が著明に上昇していたが、フィンゴリモド服用 MS 患者単球における BAFF 発現は健常者、無治療 MS 患者と同等レベルであった。フィンゴリモド服用 MS 患者において血中 BAFF 濃度と B 細胞数との間に正の相関が見られた。

考 察

フィンゴリモドが免疫細胞に及ぼす影響は細胞群によって異なり、T 細胞や NK 細胞においては CC chemokine receptor (CCR)7 陽性細胞を優先的にリンパ組織に閉じ込め、血中では CCR7 陰性細胞の比率が上昇する。フィンゴリモド服用 MS 患者では血中の transitional B 細胞の比率が上昇するが、われわれの過去の検討ではそのメカニズムは B 細胞亜分画間の CCR7 発現量の差によっては説明が出来なかった。その後の解析で、フィンゴリモド服用 MS 患者で血中 BAFF 濃度が上昇しており、その濃度と transitional B 細胞数との間に正の相関が見られることなどから、フィンゴリモドは血中に BAFF を誘導することで transitional B 細胞を増加させると考えられた。

フィンゴリモド服用 MS 患者の血中 BAFF 濃度上昇のメカニズムとして フィンゴリモドが直接 BAFF 産生を増強する、フィンゴリモドが I 型インターフェロン誘導を介して BAFF 産生を増強する、BAFF を消費している B 細胞数が減少することで、BAFF が余剰となること、血中 B 細胞の減少に対するフィードバックとして BAFF 産生が上昇する可能性が考えら

れる。本研究の結果から、フィンゴリモドは免疫細胞からの BAFF 産生を直接増強させないこと、フィンゴリモド服用 MS 患者血中 BAFF 上昇の起源は単球ではないこと、そのメカニズムは IFN β 治療とは異なることが明らかとなった。またフィンゴリモド服用 MS 患者において血中 BAFF 濃度と B 細胞数が正の相関を示したことから、フィンゴリモドにより B 細胞数が減少することで血中 BAFF が余剰となる訳ではないことが示唆された。これらの結果からは の可能性が最も考えやすく、これは抗 CD20 抗体による B 細胞除去治療後に血中の BAFF 濃度が増加することや μ MT マウスで血中の BAFF が高値であることなどの現象と一致する。しかし、そのメカニズムや BAFF 産生増強に関与している細胞は同定できていない。また、本研究では非骨髄系細胞からの BAFF や I 型 IFN 産生は検討できておらず、上記①～ の可能性も完全には否定できていない。

結 論

フィンゴリモド服用 MS 患者における血中 BAFF 上昇のメカニズムとして、免疫細胞への直接作用、I 型 IFN 産生誘導、B 細胞数の減少による BAFF の余剰は考えづらく、フィンゴリモドによる B 細胞数減少に対するフィードバックとして BAFF 産生が亢進している可能性が考えられた。

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