

## フィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者の末梢血リンパ球サブセットの検討

班 員 野村 恭一<sup>1)</sup>  
共同研究者 久保田 昭洋<sup>1)</sup>, 橋本 ばく<sup>1)</sup>, 山鹿 哲郎<sup>1)</sup>, 杉本 恒平<sup>1)</sup>,  
古谷 真由美<sup>1)</sup>, 田中 覚<sup>1)</sup>, 宮内 敦生<sup>1)</sup>, 石塚 慶太<sup>1)</sup>,  
鈴木 理人<sup>1)</sup>, 齋藤 あかね<sup>1)</sup>, 原 渉<sup>1)</sup>, 成川 真也<sup>1)</sup>,  
田島 孝士<sup>1)</sup>, 伊崎 祥子<sup>1)</sup>, 吉田 典史<sup>1)</sup>, 王子 聡<sup>1)</sup>,  
傳法 倫久<sup>1)</sup>, 深浦 彦彰<sup>1)</sup>

### 研究要旨

今回われわれは、多発性硬化症（MS）患者においてフィンゴリモド治療介入による免疫動態の変化を検討するために、末梢血リンパ球サブセットを測定した。当科にて以前から検討している CD4 陽性 T リンパ球サブセットと B リンパ球サブセットを同時測定した。

結果は治療前 MS 患者群と比較してフィンゴリモド内服群では、Naive CD4, Th2, Th17, Tfh, Central Memory CD4, NaiveB, Memory B において有意に低下していた。一方、Effector CD4 のみ有意に増加していた。

以前からフィンゴリモド内服により central memory T, Th17 の減少はいわれていたが、それ以外のサブセットも変化をきたすことが判明した。

### 研究目的

フィンゴリモドは、S1P 受容体のアンタゴニストであり、リンパ球のリンパ節からの末梢血への流出を阻害する。本邦では多発性硬化症においてフィンゴリモドが再発予防薬として認可されている。フィンゴリモド内服における末梢血中のリンパ球サブセットの変動については報告があり、naive T, central memory T, Th17 の減少がいわれている<sup>1)</sup>。当科では以前より T/B リンパ球サブセットを網羅的に検討している。そこで今回我々は、多発性硬化症（MS）患者においてフィンゴリモド治療介入による免疫動態への影響について末梢血中リンパ球サブセットから検討する。

### 研究方法

対象は、当科に通院中の多発性硬化症患者においてフィンゴリモドを内服し 6 か月以上経過している 11 例とした(女 9 人:男 2 人,年齢 26-60 歳,全例寛解期)。方法は、通常の採血方法にて採取した静脈血約 2ml を用い、溶血剤にて赤血球を除去後、当科所有の FACS CANTO (BD 社)を用い、フローサイトメトリー法にて末梢血リンパ球サブセットを検討した。検討項目は、CD4 陽性 T 細胞サブセットとして、Naive CD4, Effector CD4, Th1, Th2, Th17, Tfh (Follicular helper T), Treg, Effector Memory CD4, Central Memory CD4 を、B 細胞サブセットとして、Transitional B, Naive B, Memory B, Plasmablast を測定した。対照として、治療前の多発性硬化症患者 13 例のサブセットを

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

設定，統計学的に検討した。

## 研究結果

治療前と比較してフィンゴリモド内服群では，Naive CD4，Th2，Th17，Tfh，Central Memory CD4，Naive B，Memory B において有意に低下していた ( $p$ ;  $<0.001$ ， $<0.001$ ， $0.01$ ， $<0.001$ ， $<0.001$ ， $<0.001$ ， $<0.001$ )。一方，Effector CD4 のみ有意に増加していた ( $p <0.001$ )。

## 考 察

Naive CD4，Central memory CD4，Th17 の減少については，同様の報告が散見され同様の結果をしめした<sup>1)</sup>。一方で，Effector CD4，Effector Memory CD4，Th1 が有意な減少をきたしていなかったことは，免疫抑制による副作用としての易感染性を防ぐ可能性が考えられた。

Th2 は主に好酸球などを刺激し，アレルギー反応を制御しているといわれている。人での報告はないが，Sawicha ら<sup>2)</sup>は動物実験モデルにてフィンゴリモド投与により Th2 関連の喘息症状の抑制効果が確認されたと報告した。この結果は今回の結果を反映していると思われた。

Tfh (濾胞性ヘルパーT細胞) は，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細胞として定義された<sup>3)</sup>。B細胞と結合し memory B細胞の活性化や B細胞の形質細胞への分化を促す。今回 Tfh の減少は B細胞の分化・活性化を抑制する可能性が示唆された。実際に Bリンパ球サブセットの naive B，memory B が有意に減少していた。Tfh と Memory B細胞サブセットの関係を検討したところ有意に相関を認めた ( $r =0.62$ ， $p =0.04$ )。フィンゴリモドによる B細胞上の S1P 受容体の直接阻害作用もあると思われるが，Tfh による B細胞の抑制作用もあることが Bリンパ球の減少に寄与していることが想定された。

## 結 論

多発性硬化症患者におけるフィンゴリモド内服

は，各末梢血 CD4 陽性細胞サブセットさらに B細胞サブセットにまで影響を与えていることが判明した

## 文 献

- 1) M. Mehling et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. Neurology 2010
- 2) Sawicha et al. Inhibition of Th1- and Th2-mediated airway inflammation by the sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720. J Immunol. 2003
- 3) Breitfeld D et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. J Exp Med. 2000.

## 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