

中枢神経炎症性脱髄性疾患における MCAM 発現 T 細胞に関する研究

研究分担者 清水優子¹

演者・共同演者: 清水優子¹、○池口亮太郎¹、佐藤和貴郎²、山村隆²、北川一夫¹

演者・共同演者の所属: ¹東京女子医科大学脳神経内科、²国立精神・神経医療研究センター免疫研究部

【研究要旨】多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMOSD) の病態には、ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) や B 細胞などのリンパ球が関与している。リンパ球表面に発現する接着因子も中枢性脱髄性神経疾患の病態に深く関わっており、治療標的分子としても注目を浴びている。MS の代表的な疾患修飾薬である natalizumab は、リンパ球に発現する接着因子の一つである $\alpha 4$ インテグリンを阻害することでリンパ球の中枢神経への侵入を妨げ再発を予防する。近年、接着因子の一つである melanoma cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞が、自己免疫性疾患において病原性を示すことが判明し注目されている。本研究は、中枢神経脱髄性疾患における MCAM の病原性について検討した。

【目的】多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMOSD) の病態には、ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) や B 細胞などのリンパ球が関与している。リンパ球表面に発現する接着因子も、中枢神経脱髄性疾患の病態に深く関わっており、その中でも melanoma cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞は病原性を示すといわれている。本研究の目的は、MS・NMOSD における MCAM 発現リンパ球の病態への関与について明らかにすることである。

【研究方法】対象は MS 患者 58 名、NMOSD 患者 23 名、非炎症性神経疾患患者 25 名、健常者 20 名。末梢血のメモリー Th 細胞、ナイーブ Th 細胞、CD8+ T 細胞、B 細胞表面の MCAM 発現頻度をフローサイトメーターを用い解析した。(1) 各疾患群における末梢血・髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度、細胞数を比較した。(2) 各種疾患修飾薬やステロイ

ド使用群における MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数についても比較した。(3) また重症度・疾患活動性と MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数との相関についても解析した。

【研究結果】各リンパ球サブセット間における MCAM 発現頻度の比較では、メモリー Th 細胞が最も高い発現頻度を示した (メモリー Th 細胞 $4.8 \pm 3.6\%$ 、ナイーブ Th 細胞 $0.4 \pm 1.1\%$ 、CD8+ T 細胞 $2.0 \pm 2.4\%$ 、B 細胞 $1.3 \pm 1.4\%$)。 (1) 各疾患間で MCAM 発現頻度を比較したところ、NMOSD におけるメモリー Th 細胞の MCAM 発現頻度は、MS を含むその他の群よりも有意に高かった (NMOSD $9.2 \pm 4.5\%$ 、MS $4.0 \pm 2.7\%$ 、非炎症性神経疾患 $3.0 \pm 1.4\%$ 、健常者 $3.5 \pm 1.5\%$) (図 1)。その他のリンパ球サブセットでも NMOSD における MCAM 発現頻度が他疾患群と比し高い傾向がみられた。また少数例で、髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度について解析したとこ

る、MS や NMOSD の髄液でメモリーTh 細胞の MCAM 発現頻度が高い傾向がみられた。(2)MS 患者のうちフィンゴリモド投与群では、IFN β 投与群および未治療群と比較し、MCAM 発現メモリーTh 細胞の絶対数が有意に少なかった。(3)MCAM を発現するリンパ球の頻度、細胞数と疾患活動性・重症度との有意な相関はみられなかった。

【考察】NMOSD の末梢血・髄液では MCAM を発現するメモリーTh 細胞の頻度が高く、病態に関与している可能性が示唆された。既報告と異なり、MS 末梢血の MCAM 発現リンパ球頻度は健常者・非炎症性神経疾患群と比較し有意差はなかったが、髄液では MCAM 発現メモリーTh 細胞頻度は増加しており、今後解析を行っていく方針である。

【結論】NMOSD 患者では各リンパ球サブセットにおける MCAM 発現頻度が高く、病態への関与が示唆された。MS 患者において、フィンゴリモドは MCAM 発現する病原性メモリーTh 細胞に対しても末梢血中の細胞数減少作用を示しており、効果発現機序の一つである可能性がある。

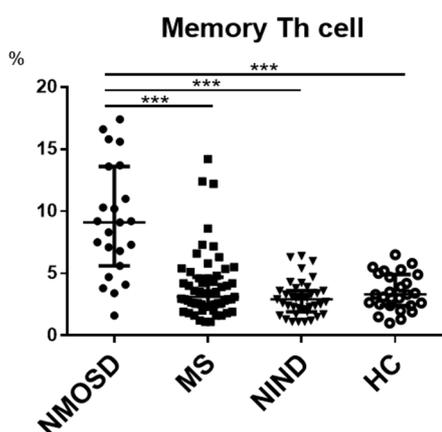


図1：各疾患群のメモリーヘルパーT 細胞における MCAM 発現頻度

HC: healthy control, NIND: non-inflammatory neurological diseases, Th cell: helper T cell.

【文献】

1. Dagur PK, Biancotto A, Wei L, et al. (2011) MCAM-expressing CD4(+) T cells in peripheral blood secrete IL-17A and are significantly elevated in inflammatory autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 37: 319-327
2. Larochelle C, Lecuyer MA, Alvarez JI, et al. (2015) Melanoma cell adhesion molecule-positive CD8 T lymphocytes mediate central nervous system inflammation. *Ann. Neurol.* 78: 39-53
3. Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, et al. (2012) Melanoma cell adhesion molecule identifies encephalitogenic T lymphocytes and promotes their recruitment to the central nervous system. *Brain* 135: 2906-2924
4. Schneider-Hohendorf T, Rossaint J, Mohan H, et al. (2014) VLA-4 blockade promotes differential routes into human CNS involving PSGL-1 rolling of T cells and MCAM-adhesion of TH17 cells. *J Exp Med* 211: 1833-1846

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