

多発性硬化症患者に対する fingolimod による末梢血 T・B リンパ球サブセットの変動(第2報)

班 員 野村 恭一

共同研究者 田中 覚, 久保田 昭洋, 伊崎 祥子, 王子 聡, 山元 正臣, 橋本 ばく, 山鹿 哲郎,
杉本 恒平, 古谷 真由美, 宮内 敦生, 石塚 慶太, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉,
田島 孝士, 成川 真也, 小島 美紀, 吉田 典史, 三井 隆男, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

研究要旨

Fingolimod は生体内でリン酸化した後, スフィンゴシン 1-リン酸化受容体 (S1P1 受容体) と結合し, S1P 受容体の内在化と分解を誘導することによりリンパ球のリンパ節から末梢血への流入を阻害する. 多発性硬化症 (MS) 患者において fingolimod 治療介入による免疫動態への影響について末梢血 T リンパ球, および B リンパ球サブセットを解析し, fingolimod の末梢血リンパ球サブセットへの影響について検討した. 結果, Fingolimod は T 細胞のみではなく, B 細胞にも影響及ぼしていることが明らかとなった.

目 的

Fingolimod は生体内でリン酸化した後, スフィンゴシン 1-リン酸化受容体 (S1P1 受容体) と結合し, S1P 受容体の内在化と分解を誘導することによりリンパ球のリンパ節から末梢血への流入を阻害する. 今回我々は, 多発性硬化症 (MS) 患者において fingolimod 治療介入による免疫動態への影響について末梢血リンパ球サブセットから検討する.

対象・方法

対象は, 当科に通院中の MS 患者において, fingolimod を内服し 6 ヶ月以上経過している 23 例とした (fingolimod 治療群). 方法は, 患者から採取した末梢血約 2ml を用いて, 赤血球は除去せずに全血のまま表面マーカーで染色し, FACS Canto2 (Becton Dickinson and company) を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った.

測定項目に関して, T リンパ球は Naive CD4, effector CD4, effector memory CD4, central memory CD4, naïve CD 8, effector CD8, effector memory CD8, central memory CD8, Th1, Th2, Th17, T fh, T reg, B リンパ球は, plasmablast, memory B, naïve B, transitional B とした. 治療前の MS 患者 13 例 (control 群) を対照として, 統計学的検討を行った.

結 果

T リンパ球サブセットに関しては, fingolimod 治療群は control 群と比較して, naïve CD4 ($p < 0.001$), central memory CD4 ($p < 0.001$), Th2 ($p < 0.001$), Th17 ($p < 0.02$), Tfh ($p < 0.001$) は有意に低下した (図上段). また B 細胞系に関しては, fingolimod 治療群は control 群と比較して naïve B ($p < 0.001$), memory B ($p = 0.001$) と有意に低下した (図).

考 察

Naïve CD4, central memory CD4, Th2, Th17

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

の低下に関しては既報と同様の結果であった。Effector memory T 細胞は control 群と比較して有意差を認めなかったことは、二次リンパ組織を介する循環能を有していないためと考えられた。Tfh は B 細胞の活性化や形質細胞への分化を促すとされている。Tfh, naive B, memory B の低下に関しては、fingolimod の S1P1 受容体への直接作用により末梢血へ移行が阻害された他、Tfh の低下により naive B, memory B が低下していた可能性も考えられた。

結 語

Fingolimod は T 細胞のみではなく、B 細胞にも影響及ぼしている。

文 献

1. Maecker HT, et. al. Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project. Nat Rev Immunol. 2012

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録

特許取得なし

実用新案登録なし

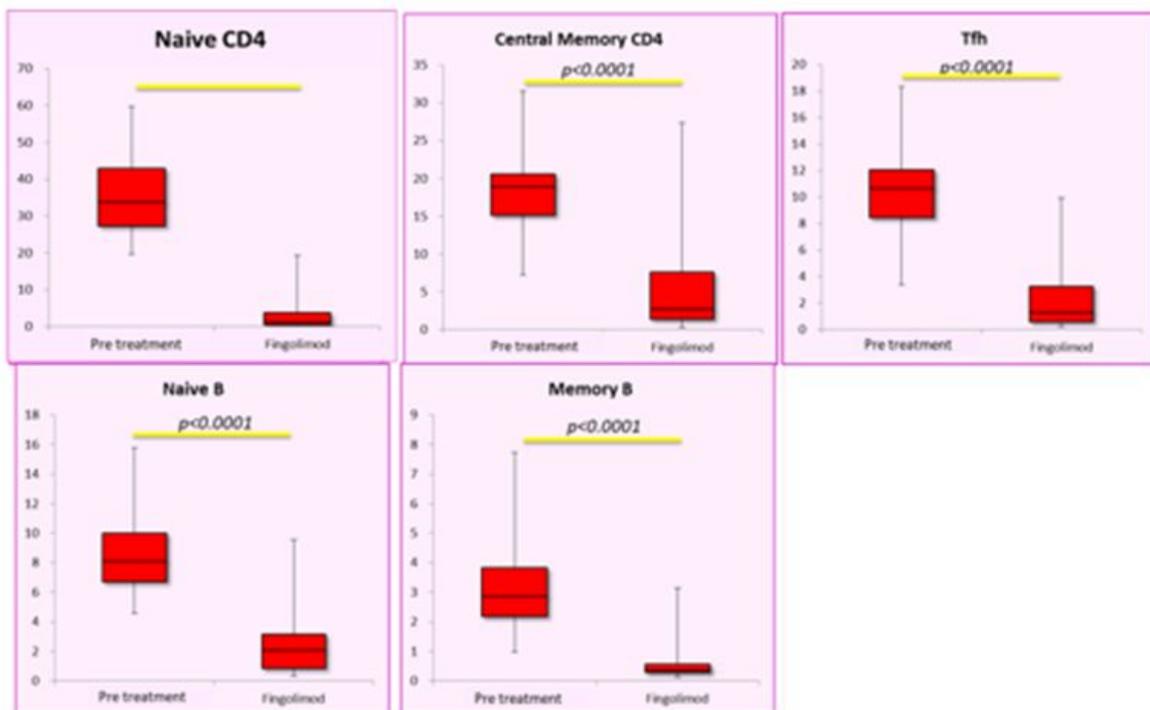


図 Fingolimod 内服下における多発性硬化症患者の T・B リンパ球サブセット