

# フィンゴリモド中止後の再発に關与するケモカインの解析

班 員 新野正明<sup>1)</sup>  
共同研究者 宮崎雄生<sup>1),2)</sup>, 高橋恵理<sup>1)</sup>, 深澤俊行<sup>3)</sup>, 佐藤和則<sup>3)</sup>, 網野 格<sup>2)</sup>, 中野史人<sup>2)</sup>,  
秋本幸子<sup>2)</sup>, 南 尚哉<sup>2)</sup>, 土井静樹<sup>2)</sup>, 菊地誠志<sup>2)</sup>

## 研究要旨

フィンゴリモドを中止, または他剤に切り替えた多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者が, 以前の疾患活動性からは予想できないような再発をきたすことがあり, その背景にケモカインの異常が存在する可能性を検討した. 21 人の健常者, 31 例の無治療 MS 患者, 31 例のフィンゴリモド服用 MS 患者から血清を採取した. 加えて, 疾患修飾薬をフィンゴリモドからジメチル fumarate に切り替えた 6 例の MS 患者においてフィンゴリモド中止直前, 中止 1 ヶ月後の血清を採取した. 血清中の 14 種のケモカインをビーズアレイまたは ELISA で測定した. その結果, 健常者と比べて無治療 MS 患者では血清中の CCL5 濃度が有意に高値であった. 無治療 MS 患者では CCL3, CCL4, CCL5, CXCL8, CXCL13 の濃度が疾患活動性を反映していたが, フィンゴリモド服用 MS 患者においては再発がないにもかかわらず CCL3, CCL4, CCL5 が高値の症例が存在した. フィンゴリモド中止後 3 ヶ月以内に再発をきたした 2 例ではフィンゴリモド中止前に CCL3, CXCL13 が高値であった. 以上より, フィンゴリモド服用中に CCL3, CXCL13 を含むケモカインが高値の症例はフィンゴリモド中止後の再発リスクが高い可能性がある.

## 研究目的

フィンゴリモドを中止, または他剤に切り替えた多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者が, 以前の疾患活動性からは予想できないような再発をきたすことがあるが, そのメカニズムや再発を予想可能なバイオマーカーは明らかにされていない. フィンゴリモドは免疫細胞をリンパ組織に閉じ込めることがその主な作用機序と考えられている. 一方で, フィンゴリモドはグリア細胞やニューロンにも作用することも知られており, なかでもアストロサイト, ミクログリアからのケモカイン産生を抑制することが *in vitro* の実験や動物実験で示されている. 本研究では MS 患者においてフィンゴリモドがケモカインに及ぼす作用と, フィンゴリモド中止後の再発にケモカインが關与

する可能性を検討した.

## 研究方法

21 人の健常者, 31 例の無治療 MS 患者, 31 例のフィンゴリモド服用 MS 患者から血清を採取した. ビーズアレイを用い CC chemokine ligand (CCL)2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL17, CCL20, CXC chemokine ligand (CXCL)1, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 濃度を測定, ELISA を用いて CXCL13 濃度を測定した.

疾患修飾薬をフィンゴリモドからジメチル fumarate に切り替え予定の 6 例の MS 患者において, フィンゴリモド中止直前, 中止 1 ヶ月後に血清を採取し, 上記 14 種のケモカインを測定した.

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

(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．

## 研究結果

測定した 14 種のケモカインの内，CCL20 と CXCL9 を除く 12 種のケモカインが血清中で検出可能であった．フィンゴリモド服用 MS 患者では健常者と比べて血清 CCL5 濃度が有意に高値であった．他の 11 種のケモカインの濃度に健常者，無治療 MS 患者，フィンゴリモド服用 MS 患者の間に有意な差はなかった．無治療 MS 患者において，過去 1 年間に再発のあった患者では再発のなかった患者と比べて CCL4 濃度が有意に高値であった．同様に CCL3，CCL5，CXCL8，CXCL13 濃度も再発のあった患者で高い傾向が見られた．一方で，フィンゴリモド服用患者においては再発がないにもかかわらず CCL3，CCL4，CCL5 濃度が高い患者が存在した．

フィンゴリモドからジメチルフマル酸に切り替えた 6 例の内 2 例が 3 ヶ月以内に再発をきたした．これら 2 例において，フィンゴリモド中止前の血清 CCL3，CXCL13 濃度が再発のなかった患者と比べて高値であった．

## 考 察

MS において CCL3，CCL5，CXCL8，CXCL10，CXCL13 等のケモカインが血清または髄液中で増加しており，疾患活動性や治療反応性を反映することが報告されている．本研究でも血清 CCL3，CCL4，CCL5，CXCL8，CXCL13 が無治療 MS 患者の疾患活動性を反映することが確認された．一方で，フィンゴリモド服用 MS 患者においては血清中のケモカイン濃度が必ずしも疾患活動性を反映しないことが示された．このことはフィンゴリモドの特異な作用機序を反映していると考えられる．すなわち，フィ

ンゴリモドは MS においては *in vitro* の研究で示唆されたようにはグリア細胞からのケモカイン産生を抑制せず，従来理解されていたとおり，免疫担当細胞の遊走抑制がその主な作用機序であると考えられる．

フィンゴリモドからジメチルフマル酸に疾患修飾薬を切り替えた患者の血清ケモカイン解析の結果から，フィンゴリモド服用にもかかわらず血清 CCL3，CXCL13 が高値の症例はフィンゴリモド中止後の再発リスクが高いことが示唆された．フィンゴリモド服用中止後の再発のメカニズムは明らかにされていないが，フィンゴリモド開始前の疾患活動性が戻っただけであるというのが最も単純な考え方である．一方で，従来の疾患活動性からは予想できないような強い再発をきたすケースもあり，フィンゴリモドにより，またはその中止により免疫系が活性化する可能性も指摘されている．本研究結果からはフィンゴリモド服用にもかかわらずケモカイン産生が十分に抑制されていないことがフィンゴリモド中止後の再発に関連していることが示唆された．さらなる症例の蓄積が必要である．

## 結 論

無治療 MS 患者において CCL3，CCL4，CCL5，CXCL8，CXCL13 が疾患活動性を反映する．フィンゴリモドは必ずしもこれらケモカインを抑制せずに MS 疾患活動性を抑制することが可能である．フィンゴリモド服用中に血清 CCL3，CXCL13 が高値の症例はフィンゴリモド中止後に再発するリスクが高いかもしれない．

## 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