

（課題名）二次性進行型多発性硬化症におけるシポニモドの治療経験と早期リンパ球サブセットの解析

研究分担者 清水優子 特命担当教授 東京女子医科大学脳神経内科
共同研究者 池口亮太郎、根東明広、宗勇人、小嶋暖加、北川一夫

研究要旨

多発性硬化症（MS）の病態には、ヘルパーT細胞（Th細胞）やB細胞など数多くのリンパ球が関与している。シポニモドは新たに保険適用となった疾患修飾薬の一つであり、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）において進行抑制効果を示すことが報告されている。既存薬のフィンゴリモド同様にリンパ球上のS1P受容体に作用し、血中のリンパ球を減少させ中枢神経へのリンパ球移行を妨げることで再発抑制効果を発揮すると推測されるが、進行抑制効果の発現機序は明らかではない。本研究は、シポニモドの進行抑制の効果機序を明らかにすることを目的とした。シポニモド群では末梢血 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数が、フィンゴリモド群と比較し有意に低下していた。シポニモドによる $\gamma\delta$ T細胞減少作用が、シポニモドの進行抑制効果と関連する可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）の病態には、ヘルパーT細胞（Th細胞）やB細胞など数多くのリンパ球が関与している。シポニモドは新たに保険適用となった疾患修飾薬の一つであり、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）において進行抑制効果を示す。既存薬のフィンゴリモド同様にリンパ球上のS1P受容体に作用し、血中のリンパ球を減少させ中枢神経へのリンパ球移行を妨げることで再発抑制効果を発揮すると推測されるが、進行抑制効果の発現機序は明らかではない。本研究は、シポニモド内服患者のリンパ球サブセットを解析し、効果発現機序を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

当院に通院もしくは入院した多発性硬化症（MS）患者116名（再発寛解型MS86名、SPMS30名）のリンパ球サブセットを解析し、後方視的に検討した。シポニモドを導入したSPMS患者は14名であり、その臨床的特徴について検討した。シポニモド群、フィンゴリモド群（30名）、その他DMD群37名、疾患修飾薬なし群（35名）の4群にわけ、末梢血のリンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、NK細胞（CD3-CD56+リンパ球）、活性化T細胞（HLA-DR陽性T細胞）、 $\gamma\delta$ T細胞、レギュラトリーT細胞（Treg: CD4陽性CD25陽性CD127陰性リンパ球）の頻度・絶対数を比較した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

シポニモドを導入した14名のうち女性は11名、導入時の平均年齢は49.5歳、EDSSの中央値は6.5であった。うち1名は肝機能障害、1名は再発したため内服を中止した。観察期間中、リンパ球減少のため2mg/日から減量した患者もしくは2mg/日まで増量しなかった患者は5名いた。採血時の平均内服期間は6.4カ月であった。

各リンパ球サブセットの頻度を比較したところ、シポニモド群およびフィンゴリモド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞が有意に低かった。活性化T細胞、NK細胞の頻度は、シポニモド群・フィンゴリモド群で有意に高かった。CD8陽性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、Tregの頻度はフィンゴリモド群でのみ、その他DMD群、DMDなし群よりも有意に高かった。各リンパ球サブセットの絶対数を比較したところ、シポニモド群およびフィンゴリモド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、活性化T細胞、Tregが有意に低かった。 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数はフィンゴリモド群を含むその他の群よりも、シポニモド群で有意に低かった。有意差はないものの、NK細胞の絶対数もシポニモド群で低下している傾向が認められた。

D. 考察

シポニモドおよびフィンゴリモドを内服しているMS患者におけるリンパ球サブセットの所見は類似していたが、 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数のみシポニモド群とフィンゴリモド群間で有意差が認められた(シポニモド群で低下)。 $\gamma\delta$ T細胞の一部のサブセットの頻度がEDSSと負の相関を示すという既報告があり、 $\gamma\delta$ T細胞がSPMSにおけるシポニモドの進行抑制効果に関与している可能性がある。

E. 結論

SPMSにおけるシポニモドの進行抑制効果発現機序については諸説あるが、 $\gamma\delta$ T細胞への影響が効果発現機序に関与している可能性があるため、今後のさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al.
Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases.

Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. 8: e1069, 2021

2) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al.
Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. 8: e1045.2021

2. 学会発表

1) Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al.
Melanoma cell adhesion molecule-expressing memory helper T cells in CNS-demyelinating diseases. 71th American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019, Philadelphia

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし