

（課題名）多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル投与での活動指標の検討

研究分担者 中西恵美 金沢医科大学 脳神経内科
 共同研究者 森健太郎、内田信彰、藤田充世、松井真、朝比奈正人

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者のDMDの選択肢が年々増えているが、ベースラインの治療薬であるIFN β 1a/1b、グラチラマー酢酸塩でのコントロール不十分の場合、より高い治療効果が期待できる薬剤 (FTYやフマル酸ジメチル (Dimethyl fumarate:DMF) など) に段階的に変更を行う escalation therapyをいかに適切にかつ導入・維持調整を施行してゆく事が、長期的機能予後を左右する上で重要である。DMFの導入で、CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1細胞及びCD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cellsのサブセット制御と共にCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下とNK細胞の増多傾向が認められた。更にベースライン治療のIFN β 1a/1bでは並行した同傾向は認められなかった。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者のDMD選択肢は年々増えているが、ベースライン治療薬であるIFN β 1a/1b、グラチラマー酢酸塩でのコントロール不十分の場合、より高い治療効果が期待できる薬剤 (FTYやフマル酸ジメチル (Dimethyl fumarate : DMF) など) に段階的に変更を行う escalation therapyをいかに適切に導入・維持調整を施行してゆく事が、長期的機能予後を左右する上で重要である。またDMFで適切なコントロールが得られているかどうかの判断が、次にstep upした治療選択を導入するかどうかの判断の上不可欠の要素となる。現在明確なバイオマーカーは確立しておらず、そこでescalation therapyを踏まえDMFに切替導入をした3名の症例においてフローサイトメトリーを用い継時的末梢血リンパ球亜分画評価解析を行った。また並行しベースライン治療IFN β 1a/1b治療導入前後の患者でも同様の比較検討をした。

B. 研究方法

MS患者は2010 McDonald基準で診断された再発寛解型MS患者。IFN β 1a/1bからDMF切替投与後、継時評価をし得た患者3名は、女性2名、男性1名 (平均年齢32.1歳、平均EDSS3) であり (表1)、DMF導入前に末梢血のリンパ球亜分画評価を行い、導入後は適時外来で採血評価を行った。同様にDMDとしてIFN β 1a/1b投与導入前後で

比較した6名は、女性5名、男性1名 (平均年齢34.1歳、EDSS平均は1)。同様に導入前後での外来での末梢血リンパ球亜分画評価を施行した。リンパ球を主体とした単球を回収、氷上でモノクローナル抗体を使用での多重染色を行い、フローサイロメトリーを使用し機能的亜分画存在率の測定評価を施行した。施行したモノクローナル抗体使用でのリンパ球サブセットは下記表記。

表 1: DMF 投与 MS 経過年数、性別、切替時 EDSS

	経過年数	性別	切替時 EDSS
症例 1 ●	3 年	女性	5.5
症例 2 ▲	2 年	男性	1
症例 3 ■	4 年	女性	2.5

CD2⁺ E-rosette forming cells
 CD3⁺ Mature T cells ;
 CD4⁺ Helper T cells (Th)
 CD8⁺ Cytotoxic T cells
 CD19⁺ B cells
 CD16⁺CD56⁺CD3⁻ NK cells
 CD4⁺CD29⁺ Helper inducer T cells
 CD4⁺CD45RO⁺ Memory helper T cells

CD4⁺CD192⁺ (CCR2) effector memory helper T cells

CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1 cells

CD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cells ;

CD4⁺CD193⁺ (CCR3) Th2 cells

CD4⁺CD194⁺ (CCR4) Th2 cells

(倫理面への配慮)

後方視的に連結可能匿名データを解析を行う本研究は、施設IRBの承認を得て施行した。

C. 研究結果

1) RRMS 患者の DMF 投与前後 12 ヶ月のリンパ球亜分画評価で認められたサブセット不均衡として、導入に伴い CD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下維持傾向が末梢血で確認された(図 1)。

2) DMF 導入変更に伴い、CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1 細胞及び CD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cells のサブセットの低下傾向(図 2, 3)は確認されたが、CD4⁺CD193⁺ (CCR3) Th2 細胞や CD4⁺CD194⁺ (CCR4) Th2 細胞の連動する傾向は確認されなかった。

3) DMF を変更導入した患者の末梢血では、導入に伴い CD16⁺CD56⁺CD3⁻ NK cells の上昇傾向が確認された(図 4)。併せて IFN β 1a/1b の導入前後の評価の同末梢血リンパ球内平均%値は 11.6%から 8.3%と導入に伴う上昇変化はみられなかった。(図 5)

D. 考察

RRMS患者の有効なDMTの1つのDMFは、フリーラジカル産生による細胞障害に関連する核内因子Nrf-2抗酸化経路の活性に関連し、病勢をコントロール・改善すると考えられているが詳細な免疫機序は不明な点が多い。既報でDMF投与でCD4・CD8数の低下やCD4/CD8 ratio上昇、Th1細胞やTh17サブセットの低下、Th2サブセットの上昇など認めたとの報告や、NK細胞上昇とCD8⁺ memory T細胞減少が相関するなど報告はある。今回Th1細胞の低下傾向とNK細胞

の上昇の傾向は確認されるも、CD4/CD8 ratioの明解な一定の傾向は認められなかった(データ提示無し)。近年CNS内浸潤したTh17細胞が、長期間オリゴデンドロサイトとコンタクトし、グルタミン酸放出誘導で髄鞘形成に障害を与えており、表面に高発現するCD29を阻害するとTh17介在性での破壊が軽減される、との報告(Catherine Larochelle et al:PNAS 2021 vol.118 No. 34 e2025813118)もある。DMF導入でのNK細胞の変化とともに、今回確認されたCD4⁺ CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下は、導入前のCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞のベースラインから含めた傾向を注視することによりTh17に關与するCNS内の内在的活動性変化をフォローしうる“間接的メルクマール”となる可能性も推定される。複数のバイオマーカーと組み合わせ複合評価を行うことで、“無症候性の画像上の再発”を含めたDMTの有効性の是非を追跡MRIと共にモニタリングする指標として有用な可能性がある。

E. 結論

RRMS患者のDMF投与に伴いCD4⁺CD29⁺ helper inducer T細胞の低下と、NK細胞の増多傾向が確認され、これらはDMF内服継続での疾患活動性コントロールが良好かどうかを判断する指標となりえる可能性がある。これらの変化がDMFの有効性を示唆するバイオマーカーの指標となりえるかどうかは、今後症例数を増やし、かつ年単位の観察期間を設けて検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

松井真、視神経脊髄炎関連疾患の病態生理と治療-update-、神経治療、27, 531-535, 2020

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

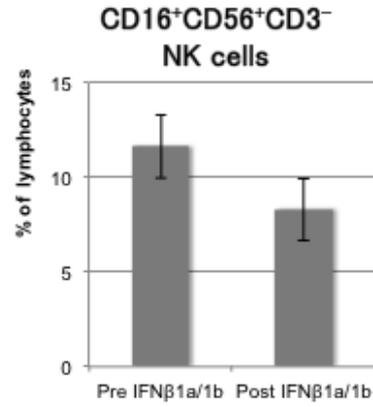
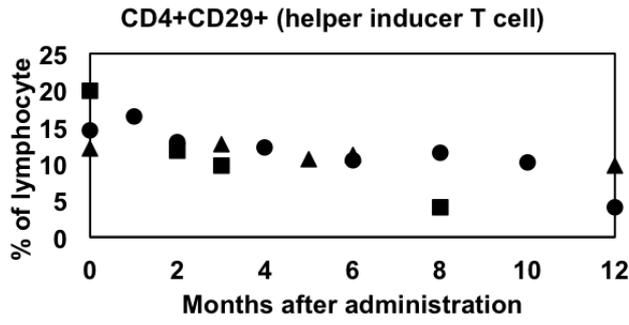
(予定を含む)

1. 特許取得：なし

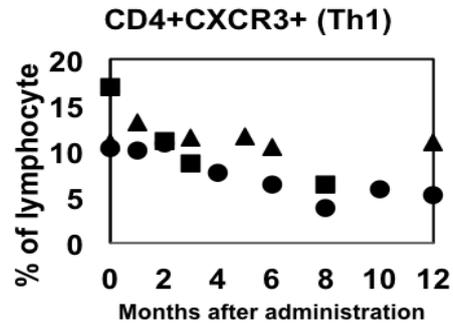
2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

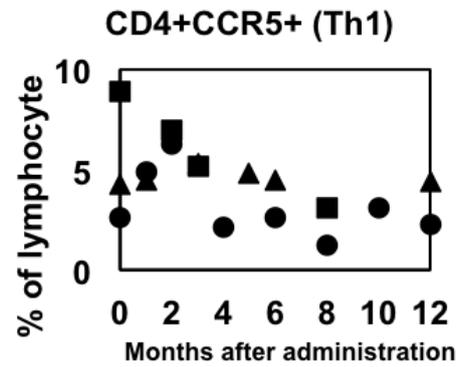
図 1)



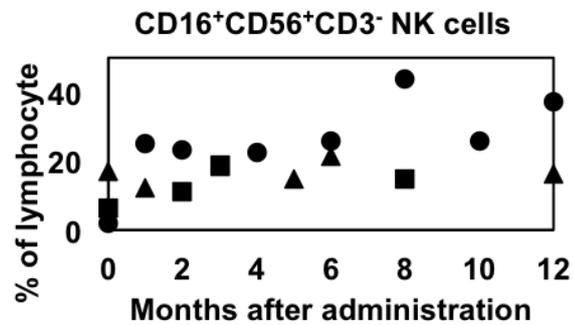
☒ 2)



☒ 3)



☒ 4)



☒ 5)