

（課題名）多発性硬化症合併妊産婦の血中 Neurofilament-Light 鎖、オステオポンチン、調節性 T 細胞の検討

研究分担者 清水 優子：東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科 教授

共同研究者 池口亮太郎、根東明広、小嶋暖加、宗 勇人、北川一夫：同 脳神経内科

## 研究要旨

MSの妊娠・出産にともなう再発予防の新たな治療戦略として、疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーを妊娠・出産に伴う再発予防に活用できれば、MS合併妊娠の転機を改善できる可能性がある。しかし妊娠・出産に関する疾患活動性のバイオマーカーの検討は十分になされていない。そこで、我々はMSの再発、身体機能障害との関連性が示唆されているオステオポンチン（osteopontin:OPN）、新規バイオマーカーとして注目されているNeurofilament-Light鎖（NfL）、妊娠期の免疫寛容にかかわる調節性T細胞（regulatory T cell）について、MSの妊娠・出産期の疾患活動性との関連性を検討した。今回の研究結果から、血漿中NfLとOPNは、MS合併妊娠において再発のリスクとなる出産後3カ月に有意に高値を示したことから疾患活動性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。しかし少数例における結果であり、症例を蓄積し、検討を継続する必要がある。疾患活動性を反映するバイオマーカーを駆使し、合併妊娠に伴う再発予防が可能になれば、患者の長期予後改善、QOLの向上や医療資源の適正な分配に貢献できると考えられる。

## A. 研究目的

MSの妊娠・出産にともなう再発予防の新たな治療戦略として、疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーを妊娠・出産に伴う再発予防に活用できれば、MS合併妊娠の転機を改善できる可能性がある。しかし妊娠・出産に関する疾患活動性のバイオマーカーの検討は十分になされていない。本研究の目的は、MSの再発、身体機能障害との関連性が示唆されているオステオポンチン（osteopontin:OPN）、Neurofilament-Light鎖（NfL）、妊娠期の免疫寛容にかかわる調節性T細胞（regulatory T cell）が、MSの妊娠・出産期の疾患活動性を反映するバイオマーカーとなり得るか否かを検討することである。

## B. 研究方法

対象は2018年1月から2022年3月まで当科通院加療中の成人MS合併妊産婦13例。①主要評価項目：妊娠前・妊娠中・出産後の血中調節性T細胞（regulatory T cell: Treg）、OPN、NfLを測定し、妊娠前、妊娠期、出産後、妊娠出産に伴う再発（relapse）における変化を検討する。②Visitスケジュール：妊娠前1年、妊娠第1三半期（During Pregnancy Trimester 1:DP1）、妊娠第2三半期（DP2）、妊娠第3三半期（DP3）、出産後0～90日（postpartum 1:PP1）、出産後

91日～180日（PP2）、出産後181日～360日（PP3+4）および再発時（relapse）。③各Visit評価項目：利用する研究対象者の診療情報は、妊娠年齢、疾患修飾薬の治療の有無、妊娠出産と新生児の転機である。バイオマーカー検査としてフローサイトメータ法を用いた末梢血単核球のTreg（CD4+CD25+CD127<sup>±</sup>）、血漿中NfL（SIMOA法）、血漿中OPN（ELISA法）を測定した。

（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

MS合併妊産婦13例の平均年齢は32歳±3.5歳、妊娠16例である。うち3例で出産後早期の再発を認めた。全例、妊娠前に疾患修飾薬による治療を行っており、グラチラマー酢酸塩以外は妊娠判明時に治療を中止した。母子ともに妊娠・出産に伴う有害事象はなく、新生児の先天異常はなかった。

妊娠前、妊娠中、出産後、relapse時の血漿中OPNとNfLは、妊娠前と比較し、出産後早期のPP1において有意に高値を示した（ $p<0.05$ ）。Tregは妊娠前、妊娠中（平均値：8.41～9.94%）と比較

し、出産後と再発時に平均値は低値（平均値：7.72～7.72%）示していたが統計的有意差はなかった。

#### D. 考察

今回の研究結果から、血漿中 NfL と OPN は、MS 合併妊娠において再発のリスクとなる PP1 に有意に高値を示したことから疾患活動性を反映するバイオマーカーとなりえる可能性が示唆された。しかし少数例における結果であり、症例を蓄積し、検討を継続する必要がある。

#### E. 結論

MS の疾患活動性を反映するバイオマーカーを駆使し、MS 合併妊娠に伴う再発予防が可能になれば、患者の長期予後改善、QOL の向上や医療資源の適正な分配に貢献できると考えられる。今回バイオマーカーの候補として血漿中 NfL と OPN の可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

なし

##### 1. 論文発表

1) 清水優子. 妊娠・授乳期の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の免疫治療. 神経内科 96 (4) : 402-410 , 2022.

2) 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題-多発性硬化症の妊娠、出産にかかわる諸問題と対処法. 医学と薬学 79 (4) : 473-479 , 2022

3) 清水優子 : 免疫性神経疾患(第2 版)-基礎・臨床の最新知見-IX. トピックス・今知りたいこと妊娠・授乳中の免疫性神経疾患の治療方針. 日本臨床 80 (増刊5):558-563 , 2022

4) Shimizu Y. Monoclonal antibody treatment for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An update. Clinical and Experimental Neuroimmunology 13 : 131-132 , 2022

5) Oshima R, Ikeguchi R, Wako S, Mizuno T, Abe K, Nitta M, Muraaki Y, Kawamata T, Masui K, Yamamoto T, Shibata N, Shimizu Y,

Kitagawa K. IgG4-related brain pseudotumor mimicking CNS lymphoma. A case report. Neuropathology 42 (6) : 526-533 , 2022

6) Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. Neuroimmunology Reports 2 : In press , 2022.7 DOI:https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100113

7) Wako S, Ikeguchi R, Toda K, Kobayashi K, Miyata R, Kuramochi H, Ichihara A, Shimizu Y, Kitagawa K. Characteristic cerebrospinal fluid findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy: A case report. Journal of Neuroimmunology 374. In press 2022.12 DOI :https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.578010

##### 2. 学会発表

1) 清水優子, 小嶋暖加, 池口亮太郎, 宗勇人, 根東明広, 北川一夫 : 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者の再発と疾患修飾薬に関する研究. 第40回日本神経治療学会学術集会 2022年11月郡山

2) 清水優子 : Life event や社会環境を考慮したMS再発予防治療薬の選択. 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月東京

3) 清水優子 : 免疫性神経疾患における Gender - 免疫機序とライフイベントへの影響-. 第34回日本神経免疫学会学術集会, 2022年10月長崎

##### 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