

（課題名）髄液 LOTUS 濃度を用いた MS の病勢把握

研究分担者 横浜市立大学 竹内英之 准教授
共同研究者 横浜市立大学 高橋慶太, 中澤謙介, 池田拓也, 古宮裕泰, 土井宏, 田中章景

研究要旨

我々が見出した神経炎症バイオマーカーである髄液lateral olfactory tract usher substance (LOTUS)濃度はMSやNMOの病勢に伴って低下し、病勢バイオマーカーとして有用である。今回、再発寛解型MS患者の再発急性期におけるステロイドパルス治療前後の髄液LOTUS濃度の変化を検討したところ、LOTUS濃度の不変～低下群での二次進行への移行を確認できたことから、これまで後方視的診断に留まっていたMSの二次進行を、髄液LOTUS濃度の変化により早期に検出できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMO) における中枢神経系の炎症病勢の把握は、早期診断および適切な治療選択において極めて重要であり、簡便かつ鋭敏な神経炎症の病勢バイオマーカーの確立が希求されている。これまでに我々は、MS や NMO の病勢に伴って内因性 Nogo 受容体阻害分子 lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) の髄液中濃度が低下することを見出し、その機序が炎症刺激による LOTUS 発現低下によることを明らかにしてきた。本研究では、再発寛解型 MS (RRMS) 患者の再発急性期におけるステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度を測定し、二次進行型 MS (SPMS) への進展を含めた MS の病勢把握を試みた。

B. 研究方法

RRMSと診断された患者10例の再発急性期のステロイドパルス治療前とステロイドパルス治療後（平均2コース終了直後）に髄液を採取し、全自動キャピラリー式タンパク泳動法（Protein Simple社 Wes）を用いて、髄液LOTUS濃度の定量測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認の下に、インフォームドコンセントを得て行われた。

C. 研究結果

全例で治療前の髄液LOTUS濃度は低下していたが、ステロイドパルス治療後では治療前に比べて濃度が増加する群（増加群）4例と濃度が変わらないか低下する群（不変・低下群）6例に大

別された。その後の臨床経過からは、増加群4例は全例RRMSとの診断を維持しており、不変～低下群6例は全例SPMSへの移行が確認された（下図参照）。

D. 考察

LOTUSの中中枢神経内の変動の機序として、炎症シグナルによるmRNA発現低下に伴うタンパク産生低下が判明していることから、ステロイドパルス治療前後での髄液LOTUS濃度の不変～低下は、抗炎症療法に不応性の神経炎症遷延の病態を示している可能性が示唆された。

E. 結論

ステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度を比較することで、これまで後方視的診断に留まっていた MS の二次進行を、より早期に検出できる可能性がある。

引き続き、RRMS・SPMS・NMO 患者の髄液・血液検体を収集し、LOTUS 濃度と臨床情報と併せた解析を通じて、中枢神経系の炎症病勢バイオマーカーとしての確立を目指す。

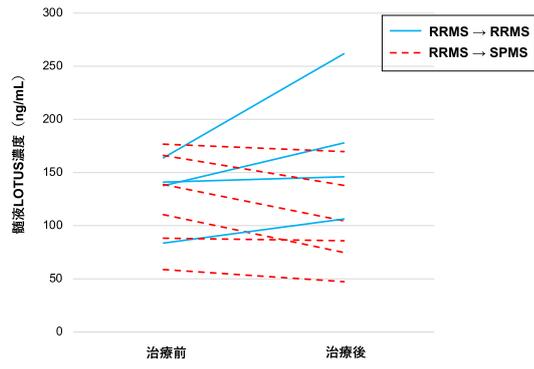
F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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：RRMS10例でのステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度の変化