



2021 年 9 月 28 日

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

報道関係者各位

多発性硬化症に対する血液浄化療法の 作用機序解明と個別化医療への期待

多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis)¹⁾ は、血漿を浄化する治療 (血液浄化療法²⁾) によって症状の著明な改善をみることがあり、薬物治療の効果がみられない難治例に対して血液浄化療法が適用されています。しかし、本治療の効果は個々の患者で予測できず、適用に慎重な意見もあります。国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所免疫研究部の木村公俊 研究員 (現・Brigham and Women's Hospital Department of Neurology、前・京都大学大学院医学研究科 臨床神経学)、山村隆 特任研究部長、NCNP 病院脳神経内科 林幼偉 (りん ようい) 医師らの研究グループは、血液浄化療法を実施した MS 難治例 31 例の解析により、同治療によって症状の改善がみられる例 (レスポンド) の特徴として、血液リンパ球の一種でインターフェロン γ (IFN- γ) を産生する 1 型ヘルパー T 細胞 (T helper type 1: Th1 細胞)³⁾ の割合が有意に増加していること ($p=0.0002$)、同細胞の測定がレスポンドであるかどうかの予測に有用であることを明らかにしました (ROC-AUC⁴⁾ =0.902)。また、Th1 細胞割合や Th1 細胞の IFN- γ 遺伝子 (*IFNG*) 発現量は、自己免疫疾患の発症に関わる B 細胞集団 (CD11c⁺ B 細胞) の割合に相関し、CD11c⁺ B 細胞は免疫グロブリンの産生能が高いことを明らかにしました。他の詳細な検討をあわせて、一部の MS 患者では Th1 細胞-CD11c⁺ B 細胞の強い連携 (Th1-CD11c⁺ B cell axis) により自己抗体産生が促進され、血液浄化療法は Th1-CD11c⁺ B cell axis に作用して治療効果を示すものと考えられました。治療効果をあらかじめ予想したうえで行う個別化医療 (精密医療) につながるとともに、自己免疫疾患の病態の解明につながる重要な成果だと考えます。

この研究成果は、米国東部標準時 2021 年 9 月 27 日午後 2 時 (日本時間: 2021 年 9 月 28 日午前 3 時) に脳神経内科専門誌 *Annals of Neurology* オンライン版に掲載されました。

■研究の背景

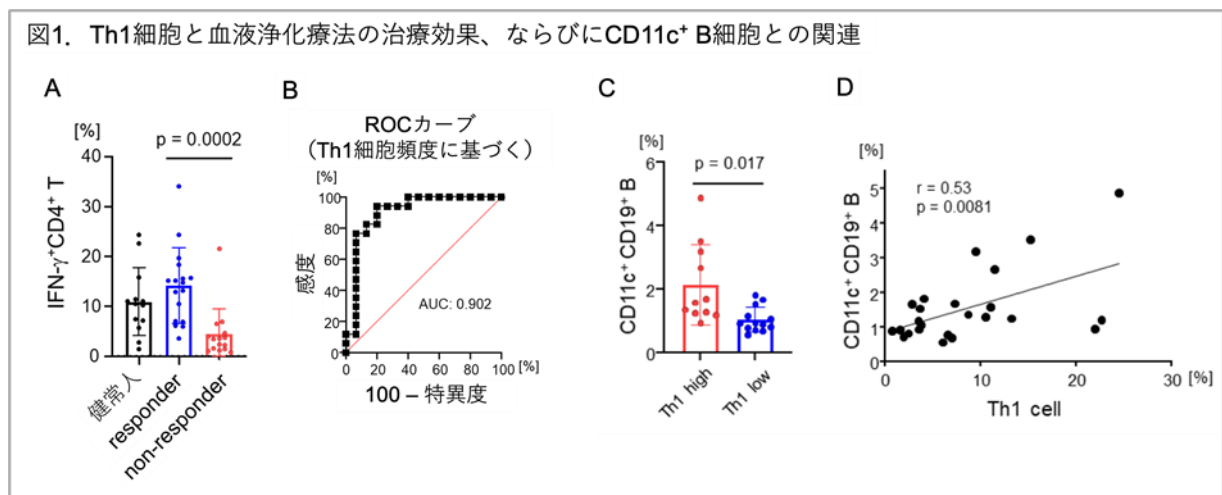
多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系 (脳や脊髄) に炎症が起こり、運動・感覚・視力・認知など様々な機能に障害をきたす自己免疫疾患です。発症年齢のピークは 20~30 歳頃で、再発と寛解 (症状の悪化と改善) を繰り返しながら徐々に障害が蓄積していきます。これまでにさまざまな治療法が開発されていますが、治療効果には個人差があり、難治例も少なくないことが実情です。

血液浄化療法も、薬物治療の効果が不十分な場合に MS に施行され、顕著な効果を見ることがあります。しかし、その治療効果には大きな個人差があります。また、患者の身体的負担、治療

に伴う副作用のリスク、社会的なコスト等の懸念点も存在します。事前に治療効果を予測する検査法（バイオマーカー）が確立すれば、必要な場合に躊躇なく実施することが可能になり、医療の向上や医療費削減につながる事が期待されます。本研究グループは、MS の層別化による個別化医療の実現、MS 病態の多様性の解明を目的として、血液浄化療法の有効性に関わるバイオマーカーの探索を進めました。

■研究の内容

まず、血液浄化療法の一種である免疫吸着療法（IAPP: immunoadsorption plasmapheresis）を受ける MS 患者において、治療開始前に末梢血中の各種免疫細胞比率をフローサイトメーター（FCM）で解析しました。得られたデータは、個々の患者の治療に対する反応性（治療の有効性）と対比させました。治療効果の判定を行う脳神経内科医は、FCM 解析の結果を知らされずに、EDSS (Expanded Disability Status Scale)（重症度の指標）に改善がある患者をレスポnder、それ以外の患者をノンレスポnderと評価しました。解析の結果、まず IFN- γ を産生する CD4⁺T 細胞（Th1 細胞）の割合が、レスポnder群において有意に高値であることがわかりました（ $p=0.0002$, 図 1A）。また、別の血液浄化療法である二重膜濾過血漿交換療法を受けた患者においても同様の結果が得られました。一方、他の炎症性・制御性 CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞、一般的な B 細胞系集団、NK 細胞、NKT 細胞、単球等には、レスポnder群とノンレスポnder群の間に有意な差を認めませんでした。Th1 細胞割合の差は明確であり、ROC カーブからは、レスポnderの効果予測マーカーとして良好な感度・特異度を有するものと判定されました（AUC=0.902, 図 1B）。なお、レスポnder群、ノンレスポnder群間において、年齢・性別・臨床病型・治療開始時の再発の有無・罹病期間・治療前の EDSS には有意な違いを認めませんでした。

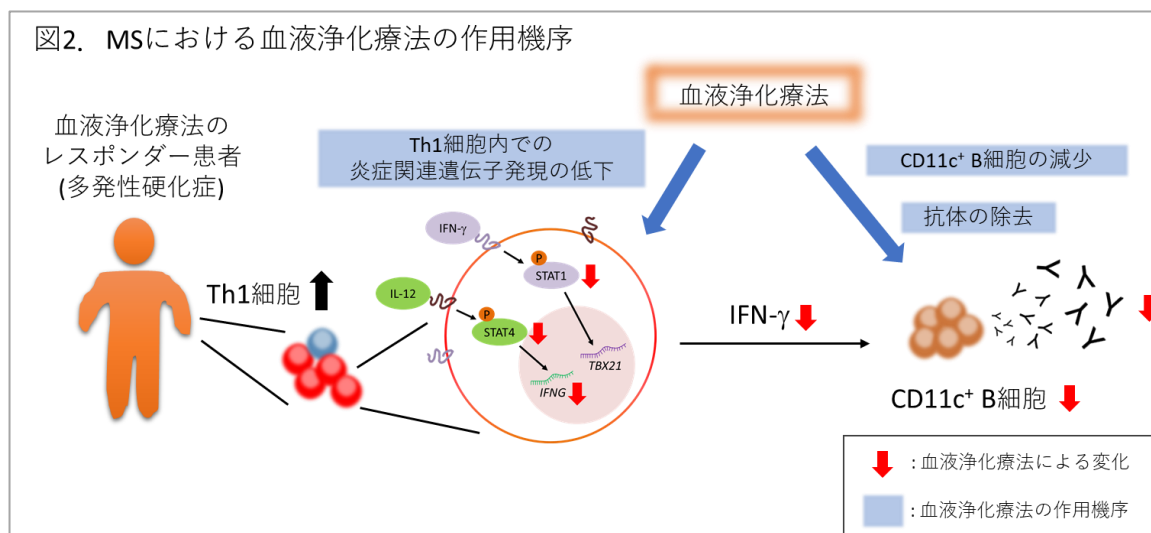


次に、Th1 細胞割合が高い患者群で血液浄化療法が奏功する背景機序について、検討を進めました。血液浄化療法の前後で、Th1 細胞割合には変化を認めませんでした。治療後に、Th1 細胞内で、炎症性機能に重要な *IFNG*、*STAT1* や *STAT4* 遺伝子の発現が低下しました。さらに、B 細胞に属する細胞集団（サブセット）を詳細に検討したところ、Th1 細胞割合高値の集団では CD11c⁺ B 細胞割合が高いことを見出しました（図 1C、D）。最近になって、CD11c⁺ B 細胞は、全身性エリテマトーデスや関節リウマチなど、MS 以外の自己免疫疾患において、病原性免疫グロブリンを産生するサブセットであることが報告されています。本研究において、CD11c⁺ B 細胞

胞の性質を探るために遺伝子発現プロファイル解析を行ったところ、MS 患者では CD11c⁺ B 細胞が他の B 細胞集団と比較して特徴的なフェノタイプ（表現型）を有していることを見出しました。また、CD11c⁺ B 細胞は免疫グロブリン産生能が高いことがわかりました。さらに、興味深いことに、末梢血中の Th1 細胞の *IFNG* 発現量と CD11c⁺ B 細胞割合には正の相関が認められ、治療後に CD11c⁺ B 細胞割合が減少していました。他の詳細な検討をあわせて、上記の Th1 細胞の割合が高い病態は、CD11c⁺ B 細胞を介した病原性免疫グロブリンの関与する病態であることが示唆されました（図 2）。

■研究の意義と今後期待される展開

上記の通り、MS に対する血液浄化療法においては、Th1 細胞における IFN- γ 産生低下、IFN- γ と密接に関連する CD11c⁺ B 細胞の減少、さらに CD11c⁺ B 細胞から産生される病原性免疫グロブリンの除去、という機序が組み合わさって効果が生じることが示唆されました（図 2）。本研究で見出した病態機序は、MS においてこれまで知られていないものであり、今後、他治療との関連等において応用が期待されます。



MS 診療においては、つい最近まで、視神経脊髄炎や MOG 抗体関連疾患が、症状や臨床経過の類似点から MS として扱われていた経緯があります。視神経脊髄炎や MOG 抗体関連疾患は、MS の治療薬で病勢が悪化することがあります。視神経脊髄炎や MOG 抗体関連疾患を除いた MS についても多種の病態を包含した「症候群」であると考えられ、治療成績を向上させるためには、MS の多様性を深く解析することが必要です。

本研究で見出した Th1 細胞割合が高い病態が、MS の一亜型であるのか、もしくは同一患者においても経時的に変化しうるような病態であるのかについては、さらに検討する必要があります。しかし、Th1 細胞割合を測定することによって、血液浄化療法の必要なケースを適切に選べるようになれば、治療効率が大きく向上することが期待されます。本研究の成果により、少なくとも一部の MS 患者群においては、遠くない将来に個別化医療の実現が期待されます。

■用語の説明

1) 多発性硬化症 (MS, multiple sclerosis)

中枢神経（脳や脊髄）のさまざまな部位に炎症病変が生じ、病変の場所に依じて運動・感覚・

視力・認知機能などの神経機能が障害される自己免疫疾患。若年で発症し、再発と寛解を繰り返しながらも、生涯にわたり徐々に障害が蓄積されるため、効果的な治療法が求められています。欧米に多い病気とされていましたが、近年、日本においても、患者数が急増しています。（日本の患者数は、約 14,000 人、人口 10 万人あたり約 11 人程度と推定されています。）

2) 血液浄化療法

MS を含めた多くの自己免疫疾患において、他治療で十分な効果の得られない場合に施行される治療です。MS の治療としては、免疫吸着療法、二重膜濾過血漿交換療法、単純血漿交換が含まれます。血液内の病原性免疫グロブリンや炎症性物質の除去を介して、効果が認められるとされますが、詳細な機序は不明でした。

3) Th1 細胞

CD4 抗原を発現するヘルパーT 細胞は、その産生するサイトカインや関連する転写因子などによって Th1, Th2, Th17 細胞などに分類されます。Th1 細胞は IFN- γ を産生して、細胞内病原体を攻撃する働きを持ちます。また多くの自己免疫疾患で Th1 細胞は組織障害に関与します。しかし自己抗体産生における Th1 細胞の役割に関する知見は少なく、今回の研究成果は Th1 細胞の注目されていない機能を深く掘り下げた研究です。

4) ROC-AUC

Receiver Operating Characteristic-Area Under Curve の略。図 1B が ROC カーブになります。ある検査値等（本研究では「Th1 細胞割合」）が、結果（本研究では「血液浄化療法の治療効果があること」）に対して有する感度と特異度をグラフにしたものです。ROC-AUC（ROC カーブの下の部分の面積：0～1）が大きいほど、検査値の有用性が高いことを示します。

■原論文情報

論文名：“Th1 - CD11c⁺ B cell axis associated with response to plasmapheresis in multiple sclerosis”

著 者：Kimitoshi Kimura, Youwei Lin, Hiromi Yamaguchi, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Misako Minote, Yoshimitsu Doi, Tomoko Okamoto, Ryosuke Takahashi, Takayuki Kondo, Takashi Yamamura

掲 載 誌：Annals of Neurology オンライン版/2021.

DOI：10.1002/ana.26202

URL：https://doi.org/10.1002/ana.26202

■助成金

本成果は、以下の事業の支援によるものです。

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業 「多発性硬化症における個別化医療実現のための、エクソソームを含めた免疫機構の解明」

日本学術振興会（JSPS）化学研究費 若手研究 JP18K15473

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 H26-難治等（難）-一般-074、H29-難治等（難）-一般-043

■お問い合わせ先

【研究に関すること】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 免疫研究部特任研究部長 山村 隆（やまむら たかし）
〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1
TEL:042-341-2711（代表） FAX: 042-346-1753
Email: yamamura(a)ncnp.go.jp

【報道に関すること】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
総務課広報係
〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1
TEL:042-341-2711（代表） FAX: 042-344-6745
Email: ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp

【AMED 事業に関すること】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
難治性疾患実用化研究事業
Email: nambyo-r(a)amed.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。