

京都大学	博士（医 学）	氏 名	中村 雅一
論文題目	Differential effects of fingolimod on B-cell populations in multiple sclerosis （多発性硬化症における B 細胞亜群に対するフィンゴリモドの作用）		
（論文内容の要旨）			
多発性硬化症（MS）においては、二次リンパ組織（SLT）で活性化した自己反応性リンパ球が末梢血を経て中枢神経系（CNS）に到達し、炎症を惹起することが病態の基本構造と推測されている。動物モデル研究に基づき CD4 陽性 T 細胞の介在が強調されてきたが、最近、B 細胞を標的とする抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab 治療の有効性より、病態形成におけるメモリーB 細胞（mB）の重要性が明らかにされた。 免疫修飾薬フィンゴリモドは、リンパ球上のスフィンゴシン 1 リン酸（S1P）受容体 1(S1P1)を内在化、さらに分解し、血中 S1P に対する走化能を喪失させることにより、リンパ球を SLT にトラップする。再発寛解型 MS（RR-MS）治療薬として認可されており、その有効性はセントラルメモリーCD4 陽性 T 細胞（TCM）に対する選択的作用により説明されている。しかし、末梢血 TCM の減少を伴う治療抵抗性例が存在しており、TCM 以外のリンパ球亜群に対する作用も治療効果を修飾し得ると推測される。一方、MS 類縁疾患である視神経脊髄炎（NMO）では、B 細胞亜群プラズマブラスト（PB）による自己抗体産生が病態形成に重要であり、末梢血 CD138 陽性 PB がケモカイン受容体 CXCR3 を介して CNS に浸潤して再発に関与することが示されている。MS としてフィンゴリモドが投与されるも、後に NMO と判明した患者では、特徴的な腫瘍様脳病変による増悪が報告されており、同薬の PB に対する作用との関連が懸念される。 そこで、フィンゴリモド治療の効果発現機序のさらなる理解のために、RR-MS 患者（n = 9）における同薬投与前、及び投与 2 週間後の末梢血 B 細胞亜群（ナイーブ B 細胞、mB、及び PB）の頻度と活性化状態をフローサイトメトリーにより比較した。投与 2 週間後には、各 B 細胞亜群の末梢血単核細胞における頻度は有意に減少していた（$p < 0.01$）。mB を活性化マーカーCD38 の発現レベルにより 3 分画すると、CD38 弱陽性（CD38^{low}）分画に比して CD38 中等度陽性（CD38^{int}）、及び強陽性（CD38^{high}）分画の優先的な減少を認めた（$p < 0.05$）。mB 亜分画中の細胞増殖マーカーKi-67 陽性細胞頻度は CD38 発現レベルに従い高くなる傾向があり、CD38^{high}分画では他 2 分画に比して有意に高かった（$p < 0.05$）。また、フィンゴリモド投与群（n = 5）では非投与群（n = 6）に比して、末梢血 CD38^{int}、及び CD38^{high}mB 分画における Ki-67 陽性細胞頻度が有意に低かった（$p < 0.01$）。以上の結果より、フィンゴリモドは、末梢血 mB において Ki-67 陽性活性化分画を効率的に SLT にトラップすることが示唆された。PB においては、同薬投与 2 週間後に CD138 陽性分画頻度の有意な上昇を認め（$p = 0.0273$）、この CD138 陽性分画では CXCR3 陽性細胞頻度が有意に増加していた（$p = 0.0078$）。即ち、同薬投与に伴い末梢血における CNS 浸潤性 PB 亜分画の頻度が増加することが明らかとなった。 細胞周期限局的な発現を示す Ki-67 陽性の末梢血リンパ球は、SLT で活性化			

して間もないことを意味する。MS 再発には SLT での自己反応性リンパ球の活性化が先行するため、フィンゴリモドによる Ki-67 陽性活性化 mB の効率的なトラップは、再発抑制効果に寄与し得ると推測される。一方、末梢血 CXCR3 陽性 CD138 陽性 PB 頻度の増加は、同薬抵抗性病態に関与する可能性が疑われる。
(論文審査の結果の要旨) 多発性硬化症 (MS) は中枢神経系の自己免疫疾患であり、炎症惹起に自己反応性 B 細胞が関与し得る。この自己反応性 B 細胞は、二次リンパ組織で活性化、増殖後に末梢血に移動し、中枢神経系に浸潤し炎症に加担する。B 細胞亜分画の中ではメモリーB 細胞 (mB) の関与が重視される。一方、類縁疾患の視神経脊髄炎 (NMO) では、より分化したプラズマブラスト (PB) による自己抗体産生の重要性が示唆されている。新薬 Fingolimod は、スフィンゴシン 1 リン酸受容体 1 (S1P1) の機能的アンタゴニストであり、T 細胞の二次リンパ組織から末梢血への移動を抑制するが、B 細胞への作用は十分には理解されていない。同薬は MS に有効であるが、NMO には無効である。 申請者は、同薬投与 MS 患者末梢血中の B 細胞亜分画を解析した。mB では、炎症に関与し得る Ki-67 陽性活性化分画が減少した。これらの活性化 mB では S1P1 の発現が低下しており、その結果、同薬に高い感受性を示すものと推測され、同薬の活性化 mB の抑制は、MS 治療効果に寄与し得る。一方、同薬投与により、中枢神経系浸潤性の CD138 陽性 CXCR3 陽性 PB 亜分画の末梢血中の割合が増加し、PB を介する病態には効果が十分ではない可能性を示唆した。 以上の研究は、Fingolimod の MS 治療効果の機序の解明に貢献し、MS における B 細胞を介する病態の解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 9 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降