

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09339

研究課題名(和文) 視神経脊髄炎(NMO)の新規酢酸PETの利用と層別化解析による個別化医療の確立

研究課題名(英文) Establishment of personalized medicine for NMO utilizing 11C-acetate PET

研究代表者

中辻 裕司(Nakatsuji, Yuji)

富山大学・附属病院・教授

研究者番号：20332744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMOSD)は、治療法が異なるため両疾患の鑑別診断が重要である。我々は酢酸をトレーサーとし、positron emission tomography (PET)にてMSおよびNMO患者におけるアストロサイトの機能障害を生体内にて画像化する臨床研究を遂行してきた。3年間で健常者10名、MS患者11名、NMOSD患者12名の検査を遂行し、MS脳ではアストロサイト代謝が亢進しており、NMOSD脳では逆に低下していることを明らかにした。今後多発性硬化症と視神経脊髄炎を鑑別できる画像バイオマーカーとしての確立が期待される。

研究成果の概要(英文)：To distinguish NMO and MS is clinically important because the prophylactic treatments are different for each disease. We have been working to establish 11C-acetate PET as a novel imaging biomarker to distinguish those two diseases. Ten healthy controls, 11 MS patients, and 12 NMOSD patients were enrolled, and we found that astrocytic metabolism is activated in the brain with MS, while it is decreased in the brain with NMO. Thus, it is expected that we can utilize 11C-acetate PET as a novel imaging biomarker for the differential diagnosis of MS and NMOSD.

研究分野：神経免疫学

キーワード：PET 酢酸 アストロサイト 多発性硬化症 NMO バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

視神経脊髄炎 (NMO) は従来多発性硬化症 (MS) の亜型と考えられていたが、抗アクアポリン (AQP) 4 抗体が疾患特異的マーカーとして同定され、アストロサイト障害が主体の疾患として MS と区別されるようになった。我々は抗 AQP4 抗体の病原性と NMO のモデル動物作成について先導的な役割を果たしてきた。まず抗 AQP4 抗体が培養アストロサイトを補体依存性に障害することを明らかにした (Kinoshita et al. Neuroreport 2009)。また我々はミエリン塩基性蛋白の免疫により実験的自己免疫性脳脊髄炎 EAE を誘導後、NMO 患者由来抗 AQP4 抗体を移入することにより NMO の病理と症状をモデル動物で再現することができた。つまりパッシブトランスファーを成功させ、抗 AQP4 抗体の病原性を世界に先駆けて報告した (Kinoshita et al. BBRC 2009, Kinoshita et al. BBRC 2010)。

2. 研究の目的

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系にオリゴデンドロサイト障害である脱髄を来す疾患である。一方類縁疾患とされている NMO は病態が異なりアストロサイトが一次的に障害される疾患である。MS と NMOSD の治療法が異なるため両疾患の鑑別診断が重要であるが、しばしば鑑別診断に苦慮する。

中枢神経系でアストロサイト特異的活性を反映する ^{11}C -酢酸 PET は MS では取り込みが亢進し、NMO ではアストロサイト障害を反映して低下することが予想される。そこで MS および NMO の患者に ^{11}C -酢酸 PET 検査を施行し、アストロサイトの代謝活性の違いを利用し、両疾患の鑑別診断に役立てることが目的である。

3. 研究の方法

被検者は多発性硬化症患者 11 名、NMOSD 患者 12 名、健常者 10 名。患者 23 名は全員寛解期にあった患者である。各疾患の患者に対して、EDSS による重症度評価、Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) による高次脳機能評価、頭部 MRI、 ^{11}C -酢酸 PET をおこなった。本研究は大阪大学医学部付属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けており、文書にて同意をいただいた。

4. 研究成果

多発性硬化症の患者脳ではアストロサイトの代謝活性が亢進していることを反映し ^{11}C -酢酸の取り込みが増加していた。一方、NMOSD 患者脳においては、アストロサイト障害を反映していると考えられる ^{11}C -酢酸の取り込みが低下していた。

高次脳機能と ^{11}C -酢酸取り込みとの相関は認めなかった。皮質への取り込み増加が白質と比べて軽微であった影響が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Koda T, Namba A, Nakatsuji Y, Niino M, Miyazaki Y, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata K, Yamashita K, Shimizu M, Fukazawa T, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. PLoS One. 2018, 8;13(3):e0193986.

2. Honorat JA, Nakatsuji Y, Shimizu M, Kinoshita M, Sumi-Akamaru H, Sasaki T, Takata K, Koda T, Namba A, Yamashita K, Sanda E, Sakaguchi M, Kumanogoh A, Shirakura T, Tamura M, Sakoda S, Mochizuki H, Okuno T. Febuxostat ameliorates secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by restoring mitochondrial energy production in a GOT2-dependent manner. PLoS One. 2017, 12(11):e0187215.
3. Uehara T, Beck G, Baba K, Mihara M, Okuno T, Sumi H, Nakatsuji Y, Mochizuki H. Tumefactive brain lesion with rapid cavity formation associated with anti-aquaporin-4 antibody. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016, 14;3(3):e230
4. Okuno T, Nakatsuji Y, Kinoshita M, Takata K, Koda T, Yamashita K, Namba A, Mochizuki H. The role of gut microbiota and diet in experimental autoimmune encephalitis and multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 2015, 6 (Supp.1), 30-37.
5. akata K, Tomita T, Okuno T, Kinoshita M, Koda T, Honorat JA, Takei M, Hagihara K, Sugimoto T, Mochizuki H, Sakoda S, Nakatsuji Y. Dietary Yeasts Reduce Inflammation in Central Nerve System via Microflora. Ann Clin Transl Neurol 2015, 2(1), 56-66.

〔学会発表〕(計5件)

1. Namba A, Okuno T, Koda T, Yamashita M, Shimizu m, Kinoshita M, Kumanogoh A, Miyazaki Y, Niino M, Miyamoto K, Nakatsuji Y, Mochizuki H. mTOR signaling

plays a crucial role in IFN- non-responsiveness in MS patients with high serum Sema4A levels. 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 2017.10.25-28. Paris France

2. Nakatsuji Y, Koda T, Okuno T, Miyazaki Y, Niino M, Fukazawa T, Takata K, Namba A, Yamashita K, Shimizu M, Kinoshita M, Sakoda S, Kumanogoh A, Mochizuki H. Sema4A as a biomarker for the selection of treatment of MS. The 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 2016.9.14-17. London, United Kingdom
3. 南波 明子, 山下 和哉, 甲田 亨, 奥野 龍禎, 熊ノ郷 淳, 中辻 裕司, 望月 秀樹. 多発性硬化症患者における血清 Sema4A 値高値群の臨床的特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 2016. 神戸
4. Okuno T, Koda T, Miyamoto K, Takata K, Kinoshita M, Kusunoki S, Kumanogoh A, Nakatsuji Y, Mochizuki H. Elevation of serum Sema4A in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOsd). The 31th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 2015. Barcelona, Spain
5. 甲田 亨, 奥野龍禎, 中辻裕司, 宮崎雄生, 新野正明, 深澤俊行, 南波明子, 熊ノ郷 淳, 佐古田三郎, 望月秀樹. 多発性硬化症のフィンゴリット®治療効果と血清 Sema4A 値の解析. 第 27 回日本神経免疫学会 2015.岐阜

〔図書〕(計8件)

1. 中辻裕司. 奥野龍禎. MS バイオマーカーとしての血液・髄液検査 Pharma Medica メディカルレビュー社 大阪 Vol.36, No.3, 19-22, 2018.

2. 中辻裕司. MSはどのような病気か教えてください。神経内科 Clinical Questions & Pearls 中枢脱髄性疾患 中外医学社 東京、p 14-23, 2018.
3. 中辻裕司. 視神経脊髄炎 neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) 今日の治療指針 福井次矢、高木誠、小室一成編、医学書院、東京、p907-908, 2017.
4. 奥野龍禎、中辻裕司、望月秀樹. 脱髄疾患の免疫病態研究最前線と細胞性免疫マーカー 最新医学 最新医学社 大阪 第71巻、第6号 1111-1116, 2016.
5. 中辻裕司. 多発性硬化症 免疫性・炎症性神経疾患—病態解明から疾患修飾薬開発まで Modern Physician 新興医学出版社、東京、p 659-663, 2016.
6. 中辻裕司. 免疫性神経疾患—病態解明と治療の最前線 免疫セマフォリンと神経疾患 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社、東京 Vol. 255, No5, 563-567, 2015.
7. 中辻裕司、奥野龍禎、甲田亨、望月秀樹. 多発性硬化症とセマフォリン4 日本臨床 日本臨床社、大阪 Vol. 73, Suppl 7, 821-825, 2015.
8. 奥野龍禎、木下允、中辻裕司、望月秀樹. 免疫性神経疾患の動物モデル 視神経脊髄炎の動物モデル 日本臨床 日本臨床社、大阪 Vol. 73, Suppl 7, 81-89, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

中辻 裕司 (NAKATSUJI, Yuji)

富山大学・附属病院・教授

研究者番号: 20332744

(2)研究分担者

奥野 龍禎 (OKUNO, Tatsusada)

大阪大学・医学研究科・助教

研究者番号: 00464248

南波 明子 (NANBA, Akiko)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 80774504

山下 和哉 (YAMASHITA, Kazuya)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 40774518