

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16923

研究課題名（和文）多発性硬化症の臨床的多様性の背景にある免疫病態の解析と病態バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Investigation of immunopathogenic diversity contributing to clinical heterogeneity in multiple sclerosis

研究代表者

藤井 ちひろ (Fujii, Chihiro)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・客員講師

研究者番号：00516065

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、多発性硬化症の個々の患者における治療反応性の相違と多様な臨床所見、およびその背景となる免疫プロファイルとの相関性につき解析を行い、MS-DMDの有効性がMSに典型的とされる臨床所見の有無によって異なる可能性を示した。また、多様な臨床所見の背景には、サイトカイン・ケモカインプロファイルにて分類可能な免疫学的な相違がある可能性を見出した。臨床的特徴と免疫学的特徴およびMS-DMDの有効性との間に関連性が明らかになったことで、今後は臨床的・免疫学的特徴から個々の患者さんにより有効性の高い治療薬を選択できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少難病である神経免疫疾患、多発性硬化症の治療については、近年複数の治療薬が登場し治療予後も大きく改善している一方、個々の患者さんの臨床的特徴、免疫学的特徴に応じた治療の個別化は進んでいない。本研究では、多発性硬化症患者さんが呈する様々な臨床所見の背景には免疫学的な相違がある可能性を、髄液のサイトカインプロファイル解析から見出した。また、臨床所見の違いによって、MS治療薬の有効性が異なる可能性を示した。臨床的特徴と免疫学的特徴、治療薬の有効性との関連性が明らかになったことで、今後は臨床的・免疫学的特徴から個々の患者さんにより有効性の高い適切な治療薬を選択できることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the association between differences in the response to disease-modifying drugs (DMD), and various clinical features and their underlying immunopathogenic diversity in patients with multiple sclerosis (MS). Our results showed that the efficacy of MS-DMD would vary depending on the presence or absence of typical clinical findings of MS, such as ring-like or nodular contrast-enhancing lesions in brain MRI and negativity for serum autoantibodies. We also found that the diversity of clinical findings may be due to immunological differences that can be categorized by cytokine/chemokine profiles in cerebrospinal fluid. The elucidated association between clinical findings, immunological features and the efficacy of MS-DMD may allow us to select more effective and suitable drugs for the treatment of individuals of MS. Our findings would be an important step for precision medicine of MS.

研究分野：神経内科

キーワード：multiple sclerosis clinical diversity immunological diversity biomarker disease modifying drugs red flags precision medicine

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、代表的な中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患であり、本邦でも若年・壮年世代を中心に患者数が増加している神経難病である。本邦では現在 8 種類の疾患修飾薬 (disease modifying drugs: DMD) が、MS の再発予防薬として認可されている。それぞれの薬剤に対して良好な治療反応性を示す患者がいる一方で、無効例や、時に治療により増悪をきたす症例が存在することは、多くの臨床家が経験するところである。

これまでの研究から、再発寛解型 MS の中心病態は、中枢神経自己抗原に特異的な脳炎惹起性 CD4+ T 細胞を主な免疫担当細胞とし、中枢神経系内で髄鞘を形成する種々のミエリン蛋白やオリゴデンドロサイト細胞体を主な免疫標的として生じる炎症性脱髄であるとされている (Sospedra M and Martin R. Annu Rev Immunol. 2005)。CD4+ T 細胞の中でも、炎症性サイトカインである IFN- $\gamma$  や IL-17 を産生する Th1 細胞や Th17 細胞が、脳炎惹起性 T 細胞として病態の中心をなすと考えられている。また、CD8+ T 細胞による直接的なオリゴデンドロサイト細胞体障害や、B 細胞の中枢神経系内での炎症維持や皮質障害への関与も報告されているが、これらの種々の免疫細胞が個々の患者の病態にどのような割合で関与し、その結果どのような臨床表現型の相違を生じるのかについては未だ確立された知見は得られていない (Howell OW et al. Brain. 2011)。また、MS の病理像に関しても、細胞性免疫と液性免疫がそれぞれ関与する 4 つのパターンが報告されており、それぞれの病理パターンでは各種治療に対する治療反応性が異なることが報告されているが、臨床表現型との関連については解析されていない (Lucchinetti C, et al. Ann Neurol. 2000, Metz I, et al. Ann Neurol. 2014)。

こうした過去の報告から、現在我々が「MS」と診断しうる疾患群の背景には免疫学のおよび病理学的多様性が存在すると考えられるが、これら背景病態の多様性と実臨床で経験する様々な臨床表現型や治療反応性との相関についてはこれまでに十分な解析がなされてこなかった。MS の背景免疫病態と臨床像、治療反応性との相関を解析することにより、個々の患者にとってより有効性の高い DMD 選択が可能となる事が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、MS の臨床的多様性と免疫病態の多様性との間の関連性を明らかにし、個々の患者の臨床的・免疫学的特徴に応じた適切な治療薬選択のためのバイオマーカーの確立を目的とする。

### 3. 研究の方法

MS の臨床的特徴としては、治療反応性に加え、「MS に典型的な所見」と「MS には珍しい非典型的な所見」である Red flags (RFs) を中心に各種臨床所見を抽出する。免疫学的プロファイルの解析には髄液中のサイトカイン・ケモカインプロファイルを解析し、これらと各種臨床的特徴との関連性を解析する。

### 4. 研究成果

#### 1) ステロイドや免疫抑制剤が治療上有効な MS の臨床的特徴

92 例の MS 患者を、最終的に MS のいずれかの疾患修飾薬が有効であった 67 例 (MS-DMD 群) とステロイド及び免疫抑制剤が有効であった 25 例 (MS-CI/IS 群) とに分けて、臨床的特徴の相違を解析した。

MS-CS/IS 群においては、MS-DMD 群と比較して頭部 MRI での皮質下、小脳、脊髄病変が少なく、一般に MS に典型的とされる、「3 個以上の側脳室周囲病変」や「Ovoid lesions」「造影病変」も少なかった。また、MS-CS/IS 群では血清自己抗体の陽性率が高く、髄液オリゴクローナルバンドの陽性率は低かった。多重ロジスティック回帰分析では、「MS に特徴的な造影病変 (nodular/open ring/ring) の欠如」と「血清自己抗体陽性」が MS 患者におけるステロイド及び免疫抑制剤使用に関連する有意な臨床的特徴であった (表 1)。

表 1. MS 患者におけるステロイド/免疫抑制剤使用に関連する臨床要因の多重ロジスティック回帰分析

	標準偏回帰係数	オッズ比	95%信頼 区間	p 値
Ovoid lesion の欠如	1.365	3.917	0.663-23.141	0.13
側脳室周囲病変 3 個未満	0.875	2.4	0.389-14.793	0.34
造影病変の欠如	-1.47	0.23	0.018-2.870	0.25
MS に特徴的な造影病変の欠如	3.22	25.027	1.559-401.821	0.02
血清自己抗体陽性	2.677	14.537	1.809-116.814	0.01

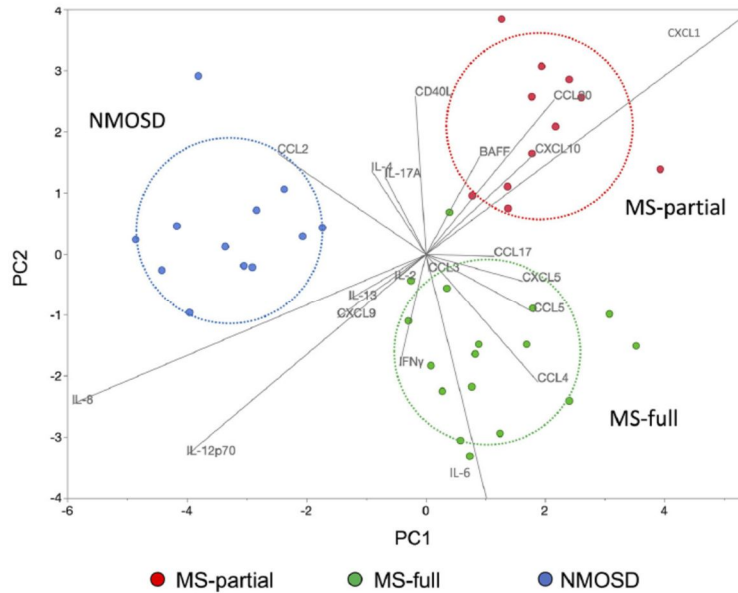
2) MS の臨床的特徴と髄液サイトカイン・ケモカインプロファイルの関連性

28 例の無治療 MS 患者と、対照として 12 例の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者の髄液中のサイトカイン・ケモカインプロファイル解析を行った。28 例の無治療 MS 患者はさらに、MS に典型的・特徴的な頭部 MRI 画像所見 3 つ（「3 個以上の側脳室周囲病変」「Ovoid lesions」「MS に特徴的な造影病変 (nodular/open ring/ring)」）とも有する MS-full 群 17 例と、これら 3 つの所見の内の 1 つ以上を欠く MS-partial 群 11 例とに分けて解析を行った。

IL-6、IL-17A、B 細胞活性化因子 (BAFF)、増殖誘導リガンド (APRIL)、CD40 リガンドは MS-partial 群で高値であり、IL-17A の上昇は、「Ovoid lesion」や「3 個以上の側脳室周囲病変」がないことの独立した予測因子であった。

髄液中のサイトカインおよびケモカインプロファイルをもとに行った判別分析では、MS-full 群、MS-partial 群、視神経脊髄炎スペクトラム障害群の 3 群は精度 98% で分類された (図 1)。

図 1. 髄液中のサイトカインおよびケモカインレベルを用いた判別分析



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ashida Shinji, Kondo Takayuki, Fujii Chihiro, Hamatani Mio, Mizuno Toshiki, Ochi Hirofumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association of cerebrospinal inflammatory profile with radiological features in newly diagnosed treatment-na?ve patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2022.1012857	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashida Shinji, Ochi Hirofumi, Hamatani Mio, Fujii Chihiro, Nishigori Ryusei, Kawamura Kazuyuki, Matsumoto Sadayuki, Nakagawa Masanori, Takahashi Ryosuke, Mizuno Toshiki, Kondo Takayuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Radiological and Laboratory Features of Multiple Sclerosis Patients With Immunosuppressive Therapy: A Multicenter Retrospective Study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2021.749406	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Rina, Aratake Yuriko, Nakata Kyoko, Fujii Chihiro, Kondo Takayuki	4. 巻 62
2. 論文標題 Urosepsis Risk in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Administered Satralizumab	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3317 ~ 3320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.1642-23	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 芦田真士 藤井ちひろ 越智博文 濱谷美緒 錦織隆成 高田真基 高橋良輔 水野敏樹 近藤誉之
2. 発表標題 レッドフラッグを有する多発性硬化症の判別における 髄液サイトカイン・ケモカイン解析の有用性の検討
3. 学会等名 第33回神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuriko Aratake
2. 発表標題 Atypical Idiopathic Inflammatory Demyelinating Lesions in 38 Japanese Patients: Radiological Features, distinct from Multiple Sclerosis, were maintained during longitudinal analysis.
3. 学会等名 ECTRIMS (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤井ちひろ
2. 発表標題 サトラリズム投与下視神経脊髄炎スペクトラム障害における敗血症の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第35回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------