

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Siponimod ameliorates experimental autoimmune neuritis
別タイトル	シポニモドは実験的自己免疫性神経炎を改善する
作成者（著者）	内, 孝文
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：岩淵聡 / タイトル：Siponimod ameliorates experimental autoimmune neuritis / 著者：Takafumi Uchi, Shingo Konno, Hideo Kihara, Toshiki Fujioka / 掲載誌：Journal of Neuroinflammation / 巻号・発行年等：20(1): 35, 2023
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1080号
学位記番号	甲第745号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD85975320">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD85975320</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

内 孝文より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第745号

学位申請者： うち内                      たか孝                      ふみ文

学位論文： Siponimod ameliorates experimental autoimmune neuritis

(シポニモドは実験的自己免疫性神経炎を改善する)

著者： Takafumi Uchi, Shingo Konno, Hideo Kihara, Toshiki Fujioka

公表誌： Journal of Neuroinflammation 20(1): 35, 2023

DOI: 10.1186/s12974-023-02706-z

論文内容の要旨：

背景・目的： ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) は、自己免疫介在性に起因する末梢神経障害の代表的な疾患である。治療として免疫グロブリン療法や血漿浄化療法などが用いられるが、治療後も運動障害の後遺症を残す患者が多い。

スフィンゴシン-1-リン酸受容体 (S1PR) 1 および 5 に選択性を示す siponimod は、リンパ節内でのリンパ球の成熟、移動、輸送を制御する分子の S1PR1 に対し機能的アンタゴニストとして作用し、エフェクターTリンパ球をリンパ節に留めることで抗炎症作用を発揮し、多発性硬化症患者の再発予防薬として使用されている。しかし、GBS または CIDP 患者に対する siponimod の効果に関する情報は乏しく、研究が求められている。

CIDP の病態は体液性免疫だけでなく細胞性免疫も関与し、末梢神経の病理組織像はマクロファージによる髄鞘障害が特徴的である。これらの所見が類似するモデル動物として実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis: EAN) ラットがある。本研究の目的は、siponimod がCIDP における炎症性末梢性神経傷害に及ぼす影響を推測するために、EAN ラットを使用した動物実験的手法を用いて検証した。

対象・方法： 7 週齢のメスの Lewis ラットに 125  $\mu$ g のウシ末梢神経 P2 蛋白の一部に相当する合成ペプチドで免疫を施し、免疫 5 日後から 27 日後まで siponimod 群には siponimod 1mg/kg を連日経口にて投与した。対照群 (EAN 群) には同量の溶媒のみを投与した。両群の症状の重症度を記録し、経時的にリンパ節と馬尾神経内の炎症性および抗炎症性サイトカインと、馬尾神経内の障害末梢神経の回復に関連する分子の messenger RNA (mRNA) の発現を、逆転写定量 PCR 法を用いて測定した。また馬尾の

組織学的検討も行った。

結果：両群とも免疫 11 日後に尾から弛緩性麻痺を発症し症状が四肢に進行した。siponimod 群では EAN 群に比べ臨床症状の重症度が発症後の全経過を通して軽減し、リンパ節と馬尾神経における interferon- $\gamma$  と interleukine-10 の mRNA の発現はともに EAN 群より減少していた。両群の傷害を受けた末梢神経内での Jun proto-oncogene (c-Jun) の mRNA の発現は臨床症状のピークから回復期にかけて増加していた。Sonic hedgehog signal molecule (Shh) と Glial cell line-derived neurotrophic factor (Gdnf) は c-Jun の増加に先立って増加したが、両群間でそれぞれに差は認めなかった。組織学的検討では siponimod 群では馬尾神経への T 細胞とマクロファージの浸潤が抑制され、脱髄所見も軽症であることが確認された。

考察：第一に、siponimod は S1PR1 への機能的アンタゴニスト効果により馬尾組織への炎症細胞浸潤を抑制し EAN の重症度を改善した。第二に、再髄鞘化に関わる分子を検討した Mannioui らの報告では siponimod の持つ S1PR5 への作用は中枢神経系では再髄鞘化を促進するとされているが、EAN での炎症性傷害をうけた末梢神経（馬尾神経）内の回復に重要な役割をもつ分子である Shh、Gdnf、c-Jun への siponimod の影響は明らかではなかった。

結論：GBS や CIDP のような自己免疫介在性神経疾患においても siponimod が有望な治療薬となる可能性を示唆している。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 745 号	氏 名	内 孝 文
学位審査担当者	主 査	岩 渕 聡
	副 査	高 橋 啓
	副 査	亀 田 秀 人
	副 査	船 戸 弘 正
	副 査	近 藤 元 就

学位論文の審査結果の要旨 :

Siponimod は、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体サブユニットの S1P1 受容体の機能的アンタゴニストとして作用し、二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制することから、多発性硬化症の再発予防薬として使用されている。申請者らは siponimod がギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどの自己免疫性末梢神経障害に対しても効果があるのではないかと考え、実験的自己免疫性神経炎ラットを用いて siponimod の効果を検討した。その結果、臨床症状において siponimod 群では対照群に比して重症度軽減効果が確認された。組織学的にも siponimod 群では馬尾神経への T 細胞とマクロファージの浸潤抑制が認められ、脱髄所見も対照群に比較して軽度であった。また膝窩リンパ節と馬尾神経の interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、interleukin-10 (IL-10) が siponimod 群で有意に低下していた。一方、Glial cell line-derived neurotrophic factor (Gdnf)、Sonic hedgehog signal molecule (Shh)、Jun proto-oncogene (c-Jun) の発現は両群とも臨床症状のピークから回復期にかけて上昇していたが、両群間に有意な差は見られなかった。以上より siponimod は実験的自己免疫性神経炎に対し臨床症状の軽減が認められたが、その機序や再髄鞘化促進作用ではなく炎症抑制効果に基づくものと考えられた。Siponimod がギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどの自己免疫性末梢神経疾患に対しても治療薬になる可能性が示唆された。

2023 年 5 月 22 日、高橋委員、亀田委員、岩渕の出席のもと学位審査会が行われた。船戸委員、近藤委員は書面審査である。研究概要発表後に審査委員より内容について種々の質問がなされた。本実験における siponimod の投与量、臨床投与量との違い、siponimod の開始時期、S1PR1 の発現はどうだったのか、IFN- $\gamma$  と IL-10 の上昇とその意味など、申請者はこれらの質問に対して、本研究の背景、意義、今後の課題などを含めて適切に回答した。

本論文は siponimod が実験的自己免疫性神経炎を抑制することを示し、自己免疫性末梢神経障害に対する新しい治療の一步に繋がるものと期待されることから、本研究の意義は高く、審査委員全員一致で学位授与に値するとの結論に至り、学位審査会を終了した。