

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ドラッグ・リポジショニングによる視神経脊髄炎（NMO）の治療薬開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 山村 隆（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）

### 3. 研究開発の成果

視神経脊髄炎（NMO）は、臨床的には多発性硬化症（MS）に類似した点を有するが、MS 疾患修飾薬は NMO 病態をむしろ悪化させることから、新規治療の必要性が明らかな独立した疾患単位と考えられている。我々の研究チームは NMO 患者で、抗アクアポリン 4 抗体を産生するプラズマブラスト（plasmablast; PB）が増加していること、PB の機能や生存はインターロイキン 6（IL-6）依存性であることを示し（Chihara et al. PNAS 2001）、IL-6 シグナル阻害療法が NMO に有効である可能性を提唱してきた。

本研究では、NCNP 病院と近畿大学付属病院の連携のもと、難治性 NMO 患者 15 例に対して、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ（TCZ）による治療を実施し、最長例では3年以上にわたる安全性を確認した。また年間再発率の顕著な抑制、神経原性疼痛および疲労感の軽減を証明し、最初の7例の治療成績のまとめは米国神経学会誌 Neurology で発表した（Neurology 82:1302, 2014）。また TCZ 投与開始前および開始後に、血清サイトカイン、ケモカイン濃度、血液リンパ球亜分画解析を実施した。その結果、NMO において CD56 high NK 細胞、活性化制御性 T 細胞の有意な減少が確認されるが、それが TCZ の投与によって矯正されることが明らかになり、TCZ による免疫修飾の新たなメカニズムが明らかになった。

TCZ の有効性が抗アクアポリン 4 抗体陽性 NMO で確認され、MS 患者でも TCZ が有効な一群が存在する可能性が推測された。NMO 病態の特徴である PB 増加に着目して、MS 多数例についてフローサイトメーター解析を実施したところ、PB の増加している MS（PB high MS）と PB low MS に分かれること、インターフェロン無効例およびインターフェロンで著明な副作用の出る症例は、主に PB high MS に含まれることが明らかになった。PB 頻度で規定される MS 亜群の存在は、MS 病態の多様性を示唆するだけでなく、MS の precision medicine の展開（TCZ 治療適用を含む）に向けた研究のなかで重要なマイルストーンである。さらに難治性 PB high MS 6 例に対して TCZ 治療を開始し、うち3例で TCZ の臨床的な有効性を確認した。研究開始時には PB high MS の概念も曖昧であったことを考えると、創薬基盤事業の枠組みのなかで、きわめて大きな成果が挙げたと考えている。