

多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4A の検討

分担研究者 中辻裕司^{1,2)}

共同研究者 奥野龍禎¹⁾、甲田亨¹⁾、南波明子¹⁾、清水幹人¹⁾、山下和哉¹⁾、宮崎雄生³⁾、
新野正明³⁾、深澤俊之⁴⁾、木下允⁵⁾、熊ノ郷淳⁶⁾、佐古田三郎⁷⁾、望月秀樹¹⁾

研究要旨

血清セマフォリン Sema4A の著明高値を示す多発性硬化症 (MS) 患者は約 3 割存在し、その多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことを報告している^(1,2)。今回 Sema4A 高値 MS 患者の臨床的特徴の解析と IFN- β 治療を受けた患者の完全寛解 (NEDA) 達成率の推移を解析した。Sema4A 高値患者の特徴としては若年発症で重症度の進行が早く、年間再発率が高いことが明らかになった。高値患者では IFN- β 治療による完全寛解 (NEDA) 率が低値患者に比べて低いことも明らかになった。また IFN- β は現在 MS の第一選択の疾患修飾薬 (disease-modifying drugs、DMD) であるが、Sema4A 高値 MS 患者に対して第二選択薬であるフィンゴリモドが有効かどうかを検討する必要がある。そこでフィンゴリモドによる治療歴のある MS 患者を対象に後方視的解析をおこなったところフィンゴリモドは Sema4A 高値 MS 患者に対しても有効であることが示された。

研究目的

これまで血清 Sema4A が再発寛解型 MS (RRMS) 患者の約 3 割で著明に高値を示し、Sema4A 高値 MS 患者は IFN- β 治療抵抗性であり (1、2)、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) でも IFN- β の治療効果が Sema4A によって阻害されることを報告している (3)。血清 Sema4A を治療選択マーカーとして確立するために、より多くの患者コホートにて Sema4A 高値患者の臨床的特徴を明らかにし、IFN- β 治療効果を完全寛解 (NEDA) 達成率の観点から検証する。また第二選択 DMD とされているフィンゴリモド

が Sema4A 高値患者に有効かどうかを後方視的に検討する。

研究方法

- 1) 大阪大学と全国 54 施設から送付いただいた計 201 名の RRMS 患者血清を対象とし、Sema4A 値を ELISA 法で測定し、患者臨床情報と統合し Sema4A 高値例の臨床的特徴を解析した。
- 2) 大阪大学で 6 か月以上 IFN- β 治療を受けた 48 名の RRMS 患者に関して NEDA 達成率の推移を経時的に解析した。
- 3) 大阪大学、北海道医療センター、さっぽろ神経内科クリニックにてフィンゴリモドによる加

1) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科
2) 富山大学附属病院神経内科
3) 国立病院機構北海道医療センター
4) 医療法人セレス さっぽろ神経内科クリニック
5) 大阪府立急性期・総合医療センター
6) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
7) 国立病院機構刀根山病院

療を受けた 56 名の MS 患者で、フィンゴリモドの有効性を検討した。

研究結果

1) MS 患者の血清 Sema4A 値を 2,500 IU/ml をカットオフ値とし、高値群 (n=63, mean 16,003 IU/ml) と低値群 (n=138, mean 440 IU/ml) に分けて性比、発症年齢、オリゴクローナルバンド陽性率、罹病期間、臨床的再発回数、重症度 (EDSS) の変化率を解析したところ、高値群で有意に若年発症し、EDSS 増悪率が高いことが明らかとなった。

2) IFN- β 治療を受けた MS 患者を高値群 (n=13, mean 14,416 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 586 IU/ml) に分けて臨床的再発、EDSS 変化、新規 MRI 病巣出現について解析したところ、いずれも高値群で有意に増悪傾向を認めたが、有意差には至らなかった。臨床的再発がなく、EDSS1 以上の進行がなく、かつ新規 MRI 病巣も認めない NEDA 達成率を 5 年間解析すると、全期間で低値群で達成率が高い傾向を示し、5 年目は有意差を持って高いことが明らかになった。

3) フィンゴリモド加療を受けた MS 患者を高値群 (n=39, mean 9,233 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 517 IU/ml) に分けて末梢血リンパ球数、再発率、EDSS 変化を解析した。両群で加療後のリンパ球数減少が認められ、また再発率、EDSS 増悪率も有意に抑制された。

考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者は、若年発症で重症化しやすく、IFN- β 治療抵抗性であり、NEDA 達成率が低いことが確認された。Sema4A 高値 MS 患者にフィンゴリモドが有効であることが示唆されたことは、Sema4A 高値 MS 患者に対してはフィンゴリモドを第一選択薬として考慮して良いと考える。

結論

血清 Sema4A は IFN- β とフィンゴリモド加療の治療選択に有効なバイオマーカーである。

文献

- 1) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- β therapy in multiple sclerosis. *Journal of Immunology* 188: 4858-65, 2012.
- 2) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- β Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimm* 4: 274-282, 2013.
- 3) Koda T, Okuno T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268:43-9, 2014.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願：なし

実用新案登：なし