

多発性硬化症の治療選択バイオマーカーとしての Sema4A に関する研究

分担研究者： 中辻 裕司

所属施設名： 大阪大学医学部神経内科、富山大学附属病院神経内科

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者の約 30% は血清 Sema4A 値著明高値を示し、高値群の多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことから血清 Sema4A 値は IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る。本研究では全国の多施設から測定依頼のあった血液検体と臨床情報を統合解析した。全国的に Sema4A 著明高値患者は MS 患者の約 30% 存在し、高値患者は発症年齢が若く、重症度の進行が速いことが確認された。さらに高値患者では IFN- β 治療による完全寛解 (NEDA) 達成率が低値患者に比べて有意に低いことも明らかになった。薬剤選択の指標として Sema4A 高値患者には IFN- β が不適切とした場合第二選択薬のフィンゴリモドの有効性が次に問題となるが、5 年間の後方視的観察で有効であることが判明した。本研究結果より、Sema4A 高値患者への第一選択として IFN- β は適切ではない。フィンゴリモドは Sema4A 高値患者にも有効であり、選択肢として考慮できることが示唆された。

A. 研究目的

我々はこれまで、血清セマフォリン 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 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) においても Sema4A により IFN- β の治療効果が阻害されることを報告している (3)。ただしこれまでは当施設単独検体による解析結果であったため、全国規模での解析が望ましいと考えた。そこで全国の多施設から測定依頼のあった患者検体の Sema4A 値と臨床的特徴を検証することを第一の目的とした。またより多くの検体で完全寛解の指標でもある NEDA の観点から IFN- β の有効性を解析することを第二の目的とした。また Sema4A 高値患者に IFN- β が第一選択とならない場合、フィンゴリモドを選択できるのか検証する必要があるため、Sema4A 高値

患者に対するフィンゴリモドの治療反応性を評価することを第 3 の目的とした。

B. 研究方法

- 1) 大阪大学附属病院と全国 54 施設から送付いただいた計 201 名の RRMS 患者血清を用い、血清 Sema4A 値を ELISA 法で測定した。患者臨床情報と測定結果を統合し Sema4A 高値例の臨床的特徴を解析した。
 - 2) 大阪大学附属病院で 6 か月以上 IFN- β 治療を受けた 48 名の RRMS 患者に関して 5 年間にわたる NEDA 達成率の推移を経時的に解析した。
 - 3) 大阪大学附属病院、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療を受けた 56 名の MS 患者で、フィンゴリモドの有効性を後方視的に解析した。
- (倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認の下行われた。

C. 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、高値群の初発年齢が 28.8 ± 8.4 歳、低値群 34.8 ± 9.7 歳であり、高値群で有意に若年発症していた。重症度 EDSS の年間増悪率は高値群 0.7 ± 0.5 、低値群 0.4 ± 0.5 と高値群で有意に重症化傾向を示した。また年間再発率は高値群 1.13 ± 0.94 、低値群 0.83 ± 0.74 で高値群で再発率が有意に高かった。

2) IFN- β 治療を受けた MS 患者 48 名を高値群 (n=13, mean 14,416 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 586 IU/ml) に層別化し臨床的再発、EDSS 変化、新規 MRI 病巣出現について解析したところ有意差には至らなかったが、いずれも高値群で増悪傾向を認めた。さらに臨床的再発がなく、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 年間にわたって後方視的に解析したところ、全期間で低値群で NEDA 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 56 名を高値群 (n=17, mean 9,233 IU/ml) と低値群 (n=39, mean 517 IU/ml) に層別化し末梢血リンパ球数、再発率、EDSS の変化を解析した。両群で加療後

のリンパ球数減少が認められた。また再発率、EDSS の増悪率は Sema4A 高値および低値群ともにフィンゴリモド加療により有意に抑制された。

D. 考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者は、低値患者に比べて初発年齢が若く、年間再発率が高く、EDSS スコアにおいても早く増悪することが分かった。さらに高値群は NEDA 達成率が低いことが確認され IFN- β 治療抵抗性であることが裏付けられた。

また 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 IFN- β ではなくフィンゴリモドを第一選択薬として考慮しうると考える。

E. 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。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (11) 件
原著論文による発表 (1) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (3) 件
そのうち主なもの
学会発表

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モド治療効果と血清 Sema4A 値の解析。第 27 回日本神経免疫学会 2015 年 9 月 (岐阜)

(2) 海外

口頭発表 (9) 件

原著論文による発表 (9)件

Neuroimmunology 268:43-9, 2014.

それ以外(レビュー等)による発表 (1)件

そのうち主なもの

学会発表

Toru Koda, Tatsusada Okuno, Yuji Nakatsuji,
Kazushiro Takata, Akiko Namba, Kazuya
Yamashita, Josephe A. Honorat, Satoru Tada,
Makoto Kinoshita, Saburo Sakoda, Atsushi
Kumanogoh, Hideki Mochizuki. Sema4A as a
biomarker for personalized therapy of multiple
sclerosis. The 31th Congress of the European
Committee for Treatment and Research in Multiple
Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, Spain, 2015.10.

発表論文

Takata 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.

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

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