

多発性硬化症における高次脳機能障害及び疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究

分担研究者：新野 正明

所属施設名：北海道医療センター

研究要旨：多発性硬化症（MS）における高次脳機能障害，及び疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究を行った．高次脳機能障害に関しては，継続して評価できるバッテリーとして欧米ですでに使用されている Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) の日本語版を導入し，実際の日本の臨床での使用を目指すため，その validation を行った．疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究では，フィンゴリモドの MS に対する治療効果に BAFF が関与している可能性，フィンゴリモドが MS に伴う骨粗鬆症にも有効である可能性を示し，蛋白の翻訳後修飾を制御することで MS における IFN β の治療効果を増強できる可能性を示した．

多発性硬化症における高次脳機能障害に関する研究

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の障害度評価には主に身体障害で評価する Expanded Disability Status Scale (EDSS) が用いられるが，MS において高次脳機能障害を呈することはまれではない．さらに，MS 患者にとって，高次脳機能は Quality of Life や就労に深く関わっていることも指摘されており，非常に重要な症状と考えられる．MS の高次脳機能障害は，認知症のスクリーニング検査であるミニメンタルステート検査などではその評価が難しく，日本においては高次脳機能障害の評価はほとんど臨床で施行されることがない．これまで日本で行われた MS 患者の高次脳機能障害における大規模な臨床研究としては，Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) を用いたものがある¹⁾．しかし，BRB-N でも，“brief”と名前についているものの 1 回の施行に 30–45 分程度かかり，さらに専用の機材を準備しなければならないなど，日常診療で高次脳機能障害を評価する方法としてはハードルが高い．他に，欧米で用いられている MS の高次脳機能障害を評価するバッテリーとしてはいくつかあるが，Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) にいたっては，90 分程度かかってしまう．もっと簡単に，そして専用の機材等がなくても検査ができるバッテリーが日常診療では求められるため，最近，欧米で使用されるようになってきた Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS)²⁾ の日本語版を導入し，実際の日本の臨床での使用を目指すため，その validation を行った．

B. 研究方法

BICAMS は Symbol Digit Modalities Test (SDMT)，California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)，Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 つのドメインから構成されており，それぞれのドメインに関して出版社から使用許諾を得た後，MS 患者，健常者に施行した．一部の患者では，1 回目から 3 週以内に 2 回目の検査を行った．

（倫理面への配慮）

本研究は北海道医療センター並びに共同研究施設の倫理審査委員会において承認を受けた．研究については被験者本人へ十分に説明を行い，文書で同意を得た．個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い，プライバシーの保護には，十分に配慮した．

C. 研究結果および考察

健常者 105 名 (F/M = 75/30)，MS 患者 135 名 (F/M = 92/43) にて検査を施行した．その結果，SDMT，CVLT-II，BVMTR のそれぞれの平均スコア \pm 標準偏差は，MS 患者が 48.3 ± 14.2 ， 48.3 ± 12.7 ， 23.7 ± 8.1 で，健常グループが， 61.6 ± 8.0 ， 56.3 ± 10.8 ， 28.7 ± 5.0 であった．3 つのドメインいずれにおいても健常者群のスコアが有意に MS 患者よりも高い結果であった（表 1）．また，各バッテリーの再現性を見るため，MS 患者 23 名及び健常者 30 名において，1 回目終了後 3 週以内に 2 回目を施行したところ，1 回目–2 回目の相関は十分に確認された（表 2）．BICAMS は現在，英語圏以外にチェコ，イタリア，ハンガリー，ブラジルなど他言語国において validation が済んでおり，今後の臨床，共同研究，さらにはグローバルな臨床試験などで使用されてくる可能性がある．今回のデータ

は、他国からの報告とほぼ同様の結果を得ており（表 1 及び表 2），今後の日本での高次脳機能評価バッテリーとして十分活用できると考えられる。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

BICAMS 日本語版が、日本人 MS の高次脳機能評価にも十分使用できることを示した。

E. 今後の展望

先述したように、BICAMS は現在、英語圏以外にチェコ、イタリア、ハンガリー、ブラジルなど他言語国において validation が済んでおり、今後の臨床、共同研究、さらにはグローバルな臨床試験などで、日本でも BICAMS が広く活用できる。また、簡便で特別な資材も必要ないことから、日常診療で高次脳機能検査の評価のために使用できると考えられる。

多発性硬化症疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究

A. 研究目的

MS 疾患修飾薬の作用メカニズム、治療効果を制御する因子を明らかにすること。

B. 研究方法

- 1) 健常者、無治療 MS 患者、フィンゴリモード服用 MS 患者において血清中 BAFF 濃度を測定し、血中 B 細胞亜分画の割合との関連を解析した。
- 2) 健常者、無治療 MS 患者、フィンゴリモード服用 MS 患者において骨代謝マーカーを解析した。
- 3) 健常者末梢血単球において、interferon (IFN) β の作用における蛋白アセチル化、メチル化の役割を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究参加各施設倫理委員会の承認を得ており、被検者から検体を採取する際には十分な説明の上、文書で自発的同意を得た。

C. 研究結果および考察

- 1) フィンゴリモード服用 MS 患者では健常者、無治療 MS 患者と比べて血清中 BAFF 濃度が有意に高値であった。フィンゴリモード服用 MS 患者では血中 transitional B 細胞の割合と血清中 BAFF 濃度の間に有意な正の相関が見られた。

- 2) フィンゴリモード服用 MS 患者では、特に女性において骨吸収マーカーの一つである尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptide が健常者、無治療 MS 患者と比べて有意に低値であった。

- 3) 蛋白アセチル化、メチル化を制御することで IFN β による遺伝子発現、サイトカイン産生が変化した。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- 1) フィンゴリモードの MS に対する治療効果に BAFF が関与している可能性を初めて示した。
- 2) フィンゴリモードが MS に伴う骨粗鬆症にも有効である可能性を初めて示した。
- 3) 蛋白の翻訳後修飾を制御することで MS における IFN β の治療効果を増強できる可能性を示した。

E. 今後の展望

MS 疾患修飾薬の作用機序やその制御因子をさらに解明することで、各薬剤の治療効果を増強する方法を開発し、また各薬剤に対するレスポンス・ノンレスポンスを見極めるバイオマーカーを開発する予定である。

F. 研究発表

（1）国内

口頭発表（6）件

原著論文による発表（0）件

それ以外（レビュー等）による発表（0）件

そのうち主なもの

論文発表：なし

学会発表

1. Miyazaki Y, Niino M, et al. Effect of fingolimod on circulating B cells of patients with multiple sclerosis. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月 23 日。
2. 宮崎雄生, 新野正明, 他. Sirtuin-1 はヒト単球のサイトカイン制御に関与する. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 5 日。
3. Niino M, Sato S, et al. Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis, 第 56 回日本神経学会総会, 新潟, 2015 年 5 月 22 日。
4. 宮崎雄生, 新野正明, 他. ヒト単球のサイトカイン制御におけるインターフェロンシグナル経路の翻訳後修飾に関する研究. 第 27 回日本

神経免疫学会学術集会, 岐阜, 2015年9月15日.

5. 新野正明, 宮崎雄生, 他. フィンゴリモド導入に伴う循環系への影響並びにモニタリングの重要性の再考. 第33回日本神経治療学会総会, 名古屋, 2015年11月27日.
6. 宮崎雄生, 新野正明, 他. I型インターフェロンによるBAFF誘導機構の研究. 第28回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016年9月30日.

(2) 海外

口頭発表 (6) 件

原著論文による発表 (6) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Sato S, Yamamoto K, Matsushita T, Isobe N, Kawano Y, Inuma K, Niino M, et al. Copy number variations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ann Neurol*, 2015; 78: 762-774.
2. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016; 22: 1337-48.
3. Higuchi O, Nakane S, Sakai W, Maeda Y, Niino M, et al. Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e263.
4. Miyazaki Y, Niino M, et al. Fingolimod suppresses bone resorption in female patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 298: 24-31, 2016.
5. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, et al. Latitude and *HLA-DRB1*04:05* independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 239.
6. Niino M, Miyazaki Y. Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2017; 8 (Suppl. 1), 24-32.

学会発表

1. Niino M, Fukazawa T, et al. Suppression of IL-10 production by calcitriol in patients with multiple sclerosis. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, Boston, USA, September 12, 2014.
2. Niino M, Sato S, et al. Decreased serum vitamin levels in Japanese patients with MS. 7th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Taipei, Taiwan, November 7, 2014.
3. Niino M, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1* alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. 67th Annual Meeting American Academy of Neurology, Washington D.C., USA, April 21, 2015.
4. Miyazaki Y, Niino M, et al. Protein methylation mediates interferon β -induced augmentation of tumor necrosis factor α secretion in human monocytes. Sendai Conference 2015, Sendai, Japan, July 11, 2015.
5. Niino M, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1* alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. 8th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Seoul, Korea, November 20, 2015.
6. Miyazaki Y, Niino M, et al. CREB binding protein/p300 regulates interferon β signaling and interferon β -mediated regulation of tumor necrosis factor α production by human monocytes. Sendai Conference 2016, Sendai, Japan, July 9, 2016.

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案登録

なし

(3) その他

なし

表 1 BICAMS validation studies: mean test scores

Country	SDMT		CVLT-II		BVM-T-R		<i>p</i>
	MS	NC	MS	NC	MS	NC	
US ¹	48.4 (10.1)	62.1 (10.7)	48.1 (56.7)	56.7 (8.1)	21.1 (6.4)	26.2 (95.8)	<0.001
Persia ²	43.9 (16.6)	55.6 (16.5)	49.2 (10.4)	55.3 (8.5)	20.9 (7.7)	25.0 (7.4)	<0.001
Czech Republic ³	50 (13)	65 (9)	52 (7)	60 (8)	23 (7)	29 (4)	<0.001
Italy ⁴	-	56.3 (11.3)	-	56.3 (9.0)	-	27.9 (6.1)	-
Hungary ⁵	55.6 (15.5)	66.8 (12.4)	55.4 (10.7)	59.0 (8.3)	22.5 (8.5)	26.7 (5.6)	<0.001-0.0017
Brazil ⁶	35.9 (16.1)	47.5 (13.0)	42.1 (12.4)	53.4 (10.8)	19.9 (8.6)	23.8 (7.7)	<0.001-0.013
Ireland ⁷	46.0 (12.9)	55.9 (10.9)	45.3 (10.2)	52.8 (8.8)	17.9 (7.1)	20.7 (16.6)	<0.001-0.013
Japan (本研究)	48.3 (14.2)	61.6 (8.0)	48.3 (12.7)	56.3 (10.8)	23.7 (8.1)	28.7 (5.0)	<0.0001

MS : MS 患者, NC : 健常者. 数値の上段は平均, 括弧内は標準偏差.

表 2 BICAMS test-retest coefficients

Country	SDMT	CVLT-II	BVMT-R
Persia ²	0.790***	0.780***	0.820***
Hungary ⁵	0.830***	0.678***	0.865***
Brazil ⁶	0.860***	0.840***	0.770***
Ireland ⁷	>0.80	>0.80	>0.80
Japan (本研究)	0.943***	0.813***	0.760***

*** $P < 0.001$

¹ Strober et al., Mult Scler. 2009; 15: 1077-1084. ²Eshagi et al., Clin Neuropsychol. 2012; 26: 975-84. ³ Dusankova et al., Clin Neuropsychol. 2012; 26: 1186-200. ⁴Goretti et al., BMC Neurol. 2014; 14: 171. ⁵Sandi et al., MSARD. 2015; 4: 499-504. ⁶Spedo et al., Clinical Neuropsychologist 2015; 29: 836-46. ⁷O'Connell et al., MSARD. 2015; 4: 521-525.