

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⁾

共同研究者 奥野龍禎²⁾、南波明子²⁾、清水幹人²⁾、山下和哉²⁾、木下允³⁾、熊ノ郷淳⁴⁾、
佐古田三郎⁵⁾ 望月秀樹²⁾

研究要旨

免疫セマフォリンSema4Aは約3割の多発性硬化症(MS)患者の血清中で著明高値を示し、Sema4A高値患者の多くはインターフェロン(IFN)- β 治療抵抗性を示すことからIFN- β 治療選択の血清バイオマーカーとなることを報告してきた^(1,2)。今回の研究ではSema4A高値MS患者の臨床的特徴を検討し、Sema4A低値患者に比較して発症年齢が若く、EDSSの進行および年間再発率において増悪傾向が強いことを明らかにした。またIFN- β 療法を受けた患者の no evidence of disease activity (NEDA) 達成率を解析したところSema4A高値患者は低値患者に比べ有意に達成率が低いことを明らかにした。またSema4A高値患者がIFN- β 療法に抵抗性を示すメカニズムの検討も行った。

研究目的

MSの疾患修飾薬(DMD)としてIFN- β に続き、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルが本邦で使用可能となっている。薬剤の選択肢が増える中で、発症早期に、個々の患者に適した治療薬を選択する個別化医療が必要とされており、薬剤の治療効果を予測できるバイオマーカーが望まれるが、未だ確立していない。

DMDのベースライン治療薬の一つであるIFN- β においては、約1/3の患者は無効であるが、我々はこれまで血清Sema4Aが再発寛解型(RR)MS患者の約3割で著明に高値を示し、Sema4A高値患者はIFN- β 治療抵抗性を示しやすいことや、高値患者にフィンゴリモドが有

効であることを報告してきた。今回我々は、多数例でSema4A高値MS患者の臨床的特徴について解析を行うと共にSema4A高値患者の重症化とIFN- β 抵抗性のメカニズムについて検討した。

研究方法

1. 大阪大学と全国58施設から得られた計201名のRRMS患者の血清Sema4A値をELISA法で測定し、Sema4A高値例の臨床的特徴を評価した。また、6か月以上IFN- β 治療を受けた48名に関しては治療前後でNEDAを評価した。
2. MS患者の血清サイトカイン測定(高感度cytometric beads array法)をおこなった。

1) 富山大学神経内科学

2) 大阪大学神経内科学

3) 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

4) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学

5) 国立病院機構刀根山病院

3. 健常者由来 PBMC に対してリコンビナント Sema4A による刺激実験を行い、IFN-β 及び type IFN 関連遺伝子である Mx1 の発現を qPCR 法で測定した。

研究結果

1. IFN-β 治療を受けた MS 患者において、Sema4A 高値群では発症年齢が早く、治療開始前の EDSS 悪化や再発率が高い傾向を認めた。また、NEDA に関しては、臨床的再発、EDSS 悪化、MRI 上の再発ともに、Sema4A 高値群で多い傾向があったが、NEDA 達成率低下がより顕著であった (IFN-β 開始から 5 年目の NEDA 達成率: 高値群 8.3%、低値群 32.1%)。
2. Sema4A 高値群では、低値群と比べて血清 IL-17、IL-4、IL-10 が有意に高かった。IFN-β については有意差は無かった。
3. 健常者 PBMC において CPG-DNA 刺激による IFN-β および Mx1 発現は、リコンビナント Sema4A 刺激により増強した。

考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者では IFN-β 投与後の NEDA 達成率が低く、完全寛解が得られにくいことが明らかとなったが、これまでの IFN-β 治療抵抗性を裏付ける結果である。また Sema4A 高値群の IFN-β 治療抵抗性のメカニズムとして Sema4A による T 細胞の Th17 分化促進作用があり、またこれまで IFN-β 治療抵抗性との関連が報告されていた type IFN 関連

シグナルの亢進が関与していることが示唆された。

結論

1. 血清 Sema4A 高値 MS 患者では IFN-β 治療による NEDA 達成率が低く、完全寛解が得られにくかった。
2. Sema4A 高値患者の IFN-β 治療抵抗性のメカニズムとして Sema4A による Th17 分化促進、および type IFN 関連シグナルの亢進を確認した。

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.

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