

多発性硬化症疾患修飾薬への反応性と血清Sema4Aについての検討

班員 中辻裕司¹

共同研究者 奥野龍禎²、宮本勝一³、新野正明⁴、清水幹人²、木下允²、熊ノ郷淳⁵、
望月秀樹²、朴今蘭¹、山本真守¹、折笠秀樹⁶、杉本知之⁷

研究要旨

血清Sema4A高値の多発性硬化症(MS)患者はインターフェロン(IFN)- β 治療抵抗性であることが多く、他の疾患修飾薬で初期治療を開始することが望まれる。IFN- β 抵抗性の機序としてSema4Aが患者血球のTh17偏倚に寄与している可能性や、IFN- β 治療抵抗性との関連が示唆されていたtype 1 IFN関連分子が患者血球で増加していることが判明した。Sema4A高値患者への治療薬選択としてフィンゴリモドは有効であるデータが集まってきているが、今後フィンゴリモド以外の疾患修飾薬についても有効性の検証を予定している。

研究目的

多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬の選択肢が年々増え、本邦でもインターフェロン(IFN- β)、フィンゴリモド(FTY)、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)が使用可能となった。2017年のガイドラインでは、ベースライン薬(IFN- β 、GA)で開始し、治療効果を判定後不十分な場合に、ベースライン薬の中での切り替えや、FTYやナタリズマブなどへ切り替える escalation therapy が基本とされている。我々は、これまで血清Sema4A高値例が低値例と比較してIFN- β 治療抵抗性を示すことを明らかにしてきた。Sema4A測定は、治療反応性予測バイオマーカーとして臨床活用できる可能性があるが、広

く治療選択に利用するためには、Sema4A高値例のIFN- β 以外の治療薬への反応性の評価がまだ確認されていない。そこで本研究では、GA、DMF及びFTYを使用しているMS患者の血清Sema4A測定を行って、高値例と低値例のこれら疾患修飾薬に対する効果を比較することにより、血清Sema4Aを治療選択バイオマーカーとして確立することを目的とする。また認知機能障害評価を併せて行う。

研究方法

多施設共同でMS患者の血清と臨床データを収集し、Sema4Aの測定を行う。Sema4Aの高低値による臨床的特徴(性、年齢、罹病期間、発症年齢、EDSSスコア、BICAMS、MRI所見、髄

- 1) 富山大学脳神経内科学
- 2) 大阪大学神経内科学
- 3) 近畿大学神経内科
- 4) 北海道医療センター
- 5) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
- 6) 富山大学統計学
- 7) 鹿児島大学理工学

液所見、他疾患の合併、治療歴など)と治療効果判定(当該治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS)を行う。

対象患者は疾患修飾薬のうち GA, DMF, FTY, ナタリズマブのいずれかを使用開始する患者を前向きに観察研究してゆくが、すでに使用されている患者については過去の情報も利用する。

(倫理面への配慮)

検体と連結可能匿名化で得られた臨床情報の提供を受ける研究で、富山大学および大阪大学の倫理委員会の承認の下、遂行されている。

研究結果

1. Sema4A 高値の MS 患者が IFN 療法抵抗性を示す機序として、Sema4A 高値患者の血球は IL-17 産生および ROR γ t 発現が低値群に比べて有意に高く Th17 偏倚が認められた。さらに Th17 細胞を移入したモデル動物 EAE において Sema4A が IFN 療法抵抗性に関係していることを確認した。また Sema4A 高値患者 PBMC と低値患者のマイクロアレイ解析を行い、パスウェイ解析と IPA 解析を行ったところ Sema4A 高値患者血球では type 1 IFN 関連分子とその下流で動く分子群が増加していることが明らかになった。
2. 疾患修飾薬の中でフィンゴリモドの Sema4A 高値患者に対する治療効果を検討した。重症度 EDSS の年間変化率、年間再発率をフィンゴリモド治療の開始前後で Sema4A 高

値・低値群で比較したところ両群間で差がなく、ともに有意に抑制された。

3. 今後の研究プロトコールとして、GA, DMF で加療中あるいは治療を開始する MS 患者を Sema4A 高値・低値の 2 群に分け、多施設共同で患者血清と臨床データを収集する。臨床情報としては性、年齢、罹病期間、発症年齢、EDSS スコア、BICAMS による高次脳機能評価、脳 MRI 所見、治療歴などである。治療効果判定は当該治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS、MRI、高次脳機能評価である。

考察および結論

Sema4A に T 細胞の Th17 分化促進作用があるが、血清 Sema4A 高値 MS 患者末梢血で Th17 偏倚が認められ、IFN- β 療法抵抗性の一因と考えられる。また IFN- β 療法抵抗性との関連が報告されていた type 1 IFN 関連シグナルの亢進も確認された。

今後多施設共同で Sema4A 高値 MS 患者の GA, DMF に対する治療効果を解析し、血清 Sema4A 値の疾患修飾薬選択のバイオマーカーとして確立してゆく。

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