

## 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<sup>1</sup>

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

### 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-治療抵抗性を示すことを報告している<sup>(1,2)</sup>。また 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は有効であることも報告している<sup>(3)</sup>。今回グラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリズマブを使用している患者の治療反応性を解析し、GA、DMF は Sema4A 高値 MS 患者に対してある程度有効ではあるが、やや不十分である可能性が示唆された。

### 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-治療抵抗性であることを報告している(1, 2)。またフィンゴリモド治療には反応性が良好であることも報告している(3)。血清 Sema4A を治療選択マーカーとして確立するために、Sema4A 高値例の IFN-以外の治療薬への反応性はまだ確認されていない。本研究ではグラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリズマブを使用している 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が目的である。

### 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、血清 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、髄液所見、他疾患の合併、治療歴など)と治療効果判定(該当治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS を評価)を行う。8 例に関しては酢酸 PET を撮影し、アストロサイト代謝との関連を検討した。

### 研究結果

1) これまで計 102 名の MS 患者を登録し、解析した。GA 使用例に関しては高値例及び低値例双方で年間再発率、EDSS 変化率及び画像的再発の軽減が見られたが、画像的再発に関しては高値例で多い傾向が認められた。DMF 使用例についても Sema4A 高値例でも低値例

---

1) 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科  
2) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科  
3) 近畿大学医学部 脳神経内科  
4) 国立病院機構北海道医療センター  
5) 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科  
6) 富山大学医学薬学研究部 バイオ統計学  
7) 滋賀大学データサイエンス学部

でも導入前後で年間再発率、画像的再発率の減少が見られたが、Sema4A 高値で年間再発率、EDSS 変化率が多い傾向がみられた。少数の検討であるが高値例、低値例ともにナタリズマブ投与中には臨床的、画像的再発は認めず、EDSS の悪化は認めなかった。

- 2) 酢酸PET に関してはSema4A が高い例で代謝が亢進しアストロサイトが活性化している可能性が示された(4)。

## 考察

酢酸PET 検査により、血清 Sema4A 高値 MS 患者脳では、アストロサイトが活性化しており、病態を反映していることが示唆された。疾患修飾薬への反応性に関しては、これまで Sema4A 高値患者は IFN- $\beta$  への反応性が悪く、フィンゴリモドへの反応性が良好であることを報告していた。今回の研究からはグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルにおいてはやや反応性が悪く、ナタリズマブへの反応性は良さそうであることが示唆されたが、症例数をさらに積み重ねて結論を出す必要がある。

## 結論

Sema4A 高値 MS ではグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルの有効性はあるもの Sema4A 低値 MS に比べ効果が弱い可能性が考えられた。ナタリズマ

ブについて Sema4A 高値 MS でも有効である可能性がある。今後、症例数を増やし検証する必要がある。

## 文献

1. Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- $\beta$  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- $\beta$  Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimm* 4: 274-282, 2013.
3. Koda T, Namba A et al. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. *PLoS ONE* 15(1): 125, 2018.
4. Kato H, Okuno T et al. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* in press

## 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