

## 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

分担研究者： 中辻 裕司

所属施設名： 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科

### 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- $\beta$  治療抵抗性を示すことから血清 Sema4A 値は IFN- $\beta$  治療効果予測バイオマーカーとなり得る。わが国では MS の疾患修飾薬 (DMD) として現在 5 種の DMD が承認されており、Sema4A 高値 MS 患者の IFN- $\beta$  以外の DMD に対する治療反応性を明らかにし、Sema4A が DMD 選択のバイオマーカーとして利用できるようにしなければならない。本研究では富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センターの 4 施設を中心として全国の多施設からの協力も得ながら Sema4A 高値 MS 患者の各種 DMD に対する反応性を検討した。その結果 Sema4A 高値患者は IFN- $\beta$  に対する反応性は不良であるが、フィンゴリモドに対する反応性は良好であることが判明した。またグラチラマー酢酸塩、ジメチルフマル酸に対してはやや反応性が不良であ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- $\beta$  治療に抵抗性である (1, 2)。血清 Sema4A を治療選択バイオマーカーとして確立するために、Sema4A 高値患者の IFN- $\beta$  以外の DMD への反応性が不明であったため、本研究ではフィンゴリモド (FTY)、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 測定を行い、高値例と低値例のこれら疾患修飾薬 (DMD) 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。

### B. 研究方法

1) 富山大学附属病院、大阪大学附属病院、近畿

大学附属病院、北海道医療センターの 4 施設の脳神経内科に通院されている MS 患者の血清 Sema4A の測定を行う。Sema4A の高値、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。

2) アストロサイトの代謝を反映する酢酸 PET 検査を施行し、Sema4A 高値患者のアストロサイト活性を評価する。

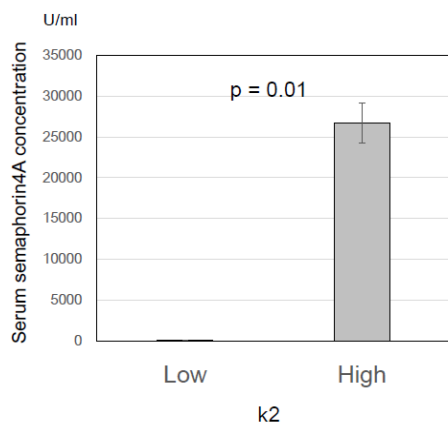
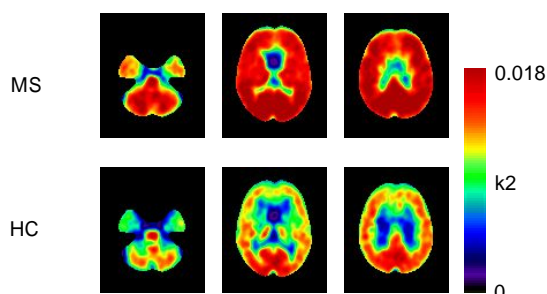
(倫理面への配慮)

本研究は富山大学附属病院、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) 102名のMS患者を登録し、解析した。Sema4A高値MS患者は、FTY治療に対して、反応性が良好であった(3)。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) 8名のMS患者で酢酸PET検査を施行した。Sema4A高値患者脳では酢酸代謝が亢進し、アストロサイトが活性化している可能性が示された(下図)。



## D. 考察

疾患修飾薬(DMD)への反応性に関しては、これまでSema4A高値患者はIFN-への反応性が悪いことを報告していた。本研究でフィンゴリモドへの反応性が良好であることが明らかとなった。また、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルへの反応性はやや悪く、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。

Sema4A高値例では酢酸PET検査でアストロサイトの活性がより亢進していることが示された。Sema4Aはアストロサイト活性化能の高いTh17を活性化することから、Th17を介して脳アストロサイトを活性化している可能性が示唆された。

## E. 結論

血清Sema4AはIFN-とフィンゴリモド治療の治療選択に有効なバイオマーカーである。またグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルに対する反応性は比較的良好であることが示唆された。

## F. 研究発表

### (1) 国内

- 口頭発表 (10)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 (3)件
- そのうち主なもの
- 学会発表

・南波明子、中辻裕司、甲田亨、山下和哉、清水幹人、石倉照之、木下允、望月秀樹、熊ノ郷淳、奥野 龍禎、血清Sema4A高値多発性硬化症患者がIFN 抵抗性を呈する機序についての検討。第30回 日本神経免疫学会学術集会、郡山 2018

・奥野龍禎、清水幹人、木下允、甲田亨、南波明子、山下和哉、中辻裕司、望月秀樹。酢酸PETを用いた多発性硬化症及び視神経脊髄炎脳におけるアストロサイトイメージング。第30回日本神経免疫学会学術大会、郡山2018

## (2)海外

口頭発表 (8)件

原著論文による発表 (4)件

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

・ M Kinoshita, T Okuno, A Namba, T Koda, M Shimizu, A Kumanogoh, Y Nakatsuji, H Mochizuki. Sema4A expressed on hematopoietic cells determines interferon-beta response in Th17 autoimmunity. The 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin, Germany, 2018.

・ T Okuno, Y Nakatsuji, H Kato, T Koda, M Shimizu, J Hatazawa, H Mochizuki. Astrocytic metabolism in the patients with multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. The 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, Sweden, 2019.

## 発表論文

・ Koda T, Namba A, Nakatsuji Y, Niino M, Miyazaki Y, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata K, Yamashita K, Shimizu M, Fukazawa T, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Beneficial effects of fingolimod in MS

patients with high serum Sema4A levels. PLoS ONE 2018;13(3):e0193986.

・ Okuno T, Ishikura T, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kumanogoh A, Mochizuki H. Semaphorin 4A as a biomarker of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Clin Exp Neuroimm 2019, 10, 18-26.

・ Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism in press

## 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, Namba A et al. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. PLoS ONE 15(1): 125, 2018.