

### 3年間のまとめ

## 多発性硬化症におけるフィンゴリモドおよび認知機能に関する研究

分担研究者：新野 正明

所属施設名：国立病院機構 北海道医療センター

**研究要旨：**多発性硬化症（MS）における疾患修飾薬の一つであるフィンゴリモド（FGM）は高い再発抑制効果を有するが、その作用機序が完全には解明されていない点、中止によるリバウンドの発生など解決すべき課題も存在する。われわれは以前に、MSにおいてFGMが血中のB cell activating factor of tumor necrosis factor family（BAFF）濃度を上昇させることを報告したが、本研究ではFGMが血中のBAFF濃度を増加させるメカニズムを解析した。その結果、FGMによるB細胞数減少に対するフィードバックとしてBAFF産生が亢進している可能性が示唆された。一方、リバウンドにおけるケモカインの関与を検討した結果、FGM服用中に血中のCCL3、CXCL13を含むケモカインが高値の症例はFGM中止後の再発リスクが高い可能性があることを示した。一方、MSにおける認知機能と身体障害の進行に関する検討では、Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis（BICAMS）を用いて認知機能を評価するとともにEDSSで身体障害度を、さらに3年後にもEDSSで評価したところ、multivariate linear regression解析にてベースラインのEDSSを調整したところ、SDMTとBVMTRのスコアは3年間のEDSSの変化と負の相関を認めた。このことから、認知機能を評価することでその後のEDSS変化量を予測できる可能性が示唆される。

### フィンゴリモド（FGM）の作用とリバウンドのメカニズムに関する研究

#### A. 研究目的

FGMによる血中B cell activating factor of tumor necrosis factor family（BAFF）濃度増加とリバウンドのメカニズムを明らかにすること。

#### B. 研究方法

- 1) 健常者の末梢血単核細胞、好中球を用い、試験管内でFGMがBAFF産生に及ぼす作用を検討した。
- 2) 健常者、無治療MS患者、FGM服用MS患者、interferon（IFN）治療MS患者の末梢血から単球を精製し、BAFFの発現を解析した。
- 3) FGM服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数の相関を解析した。
- 4) 健常者、無治療MS患者、FGM服用MS患者が採取した血清中の14種の炎症性ケモカイン濃度を比較した。
- 5) 治療薬をFGMから他剤に変更予定の6例のMS患者において、FGM中止直前、中止1ヶ月後に血清を採取し、14種の炎症性ケモカインを測定し、再発との関連を検討した。

（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) FGMは単球、好中球、B細胞からのBAFF産生に影響を及ぼさなかった。
- 2) IFN治療MS患者の単球はBAFFの発現が著明に上昇していたが、FGM服用患者単球のBAFF発現は健常者、無治療MS患者と同等であった。
- 3) FGM服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数との間に正の相関が見られた。
- 4) 無治療MS患者ではいくつかのケモカイン濃度が疾患活動性と関連していた一方、FGM服用MS患者では再発がないにもかかわらず、これらケモカインが高値の症例が存在した。
- 5) FGM中止後3ヶ月以内に再発をきたした2例において、FGM中止前の血中CCL3、CXCL13濃度が再発のなかった患者と比べて高値であった。

#### D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- 1) フィンゴリモド服用MS患者における血中BAFF上昇のメカニズムとして、免疫細胞への直接作用、I型IFN産生誘導、B細胞数の減少によるBAFFの余剰は考えづらく、フィンゴリモドによるB細胞数減少に対するフィードバックとしてBAFF産生が亢進してい

る可能性が考えられた。

- 2) フィンゴリモド服用にもかかわらずケモカイン産生が十分に抑制されていないことがフィンゴリモド中止後の再発に関連していることが示唆された。

## 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) において認知機能障害は重要な症状の一つであり、患者の Quality of Life や就労に直結する。一方、MS 患者においてその障害を評価するには、認知症スクリーニングで一般的に用いられるミニメンタルステート検査は適していないとされる。これは、MS において障害される認知機能が、注意・集中・情報処理といった項目であるためとされる。そのため、MS においてはより適切なバッテリーを用いることが推奨されており、我々は、簡便にできるスクリーニング検査として Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) の有用性を報告している。一方、病初期の認知機能障害の程度は、その後の身体障害の増悪、二次性進行型への移行、大脳皮質萎縮などのリスク因子としても考えられている。そこで、今回我々は、BICAMS を用いて評価した認知機能障害とその後の Expanded Disability Status Scale (EDSS) の変化との相関を、日本人 MS 患者を対象として検討した。

### B. 研究方法

26 名の MS 患者【F/M = 18 名 / 8 名、検査時平均年齢  $42.0 \pm 10.8$  (平均値  $\pm$  SD)、平均罹病期間  $9.5 \pm 5.8$  (平均値  $\pm$  SD)】に BICAMS を施行し BICAMS 施行時及び 3 年後の EDSS の変化にどのような相関があるのかを検討した。認知機能評価は、Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test-2 (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 つのドメインから構成されている BICAMS を用い、統計解析は multivariate linear regression model を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究の施行にあたっては、当院の倫理審査委員会での承認を得た後に行い、被検者には十分な説明の上、文書で自発的同意を得てから施行した。

### C. 研究結果および考察

26 名のベースラインと 3 年後の疾患修飾薬は、グラチラマー酢酸塩 (GA) ナタリズマブ (NTZ) 1 名、インターフェロン (IFN) DMD なし 1 名、IFN フマル酸ジメチル (DMF) 2 名、DMF フィンゴリモド (FTY) 1 名、FTY IFN1 名、FTY DMF1 名、NTZ オファツムマブ 1 名が変更になった患者でそれ以外の患者は 3 年間変わらなかった (IFN4 名、DMF2 名、FTY10 名、NTZ1 名、DMD なし 1 名)。26 名の患者の BICAMS それぞれの raw score (平均値  $\pm$  SD) は、SDMT:  $43.9 \pm 13.9$ , CVLT2:  $50.8 \pm 10.5$ , BVMTR:  $25.5 \pm 7.6$  であった。BICAMS 施行時の EDSS (平均値  $\pm$  SD) は  $3.6 \pm 2.3$ 、3 年後は  $4.0 \pm 2.2$  であった。multivariate linear regression 解析にてベースラインの EDSS を調整したところ、SDMT と BVMTR のスコアは 3 年間の EDSS の変化と負の相関を認めた。

本研究で対象とした MS 患者では、ほとんど DMD が導入されており、約 1/3 の患者で DMD が変更されていた。このことは EDSS の推移を考えた場合、大きな影響を与えた可能性はある。ただ、これまでの研究では、病初期における認知機能障害は、8 年経過を追った研究から、その後の障害進行や二次性進行型へのリスク因子であるとの報告もあり、認知機能がその後の経過の予測因子になり得る可能性は十分あり得ると思われる。今後の、特に病初期からの評価が重要であると考えられる。

### D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

BICAMS での認知機能評価と 3 年間の EDSS 変化量の検討を行い、認知機能がその後の EDSS 変化の予測因子となり得るのではないかと思われる。世界他地域でのデータとの検討が待たれる。

### E. 今後の展望

FGM の作用機序を解明することで、日常診療での使用方法への一助になる可能性がある。MS における認知機能評価は今後、ますます重要になると考えられ、今回のデータをさらに発展させる必要があると考えられる。

### F. 研究発表

#### (1) 国内

口頭発表 (15) 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 (1) 件

そのうち主なもの

## 論文発表

1. 宮崎雄生, 新野正明. 多発性硬化症における B 細胞除去治療. Brain and Nerve 2018, 70, 1289-1294.

## 学会発表

1. 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 他. fingolimod 導入後のフォローアップ解析. 第 35 回日本神経治療学会総会, さいたま, 2017 年 11 月 18 日.
2. 新野正明. 画像, 認知機能からみた進行型 MS. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会, 札幌, 2017 年 10 月 6 日.
3. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 他. フィンゴリモドは多発性硬化症において血中 BAFF 濃度を上昇させることで transitional B 細胞を選択的に増加させる. 第 45 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2017 年 9 月 28 日.
4. 宮崎雄生. B 細胞. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会, 札幌, 2017 年 10 月 6 日.
5. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 他. フィンゴリモドは多発性硬化症において BAFF 誘導することで transitional B 細胞を増加させる. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会, 札幌, 2017 年 10 月 7 日.
6. Miyazaki Y, Niino M. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis. 第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台, 2017 年 12 月 12 日.
7. 新野正明. PML リスクを考慮した使い分け. 第 59 回日本神経学会総会, 札幌, 2018 年 5 月 24 日.
8. Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al, Benedict RH, Matsui M. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Japanese population. 第 59 回日本神経学会総会 札幌 2018 年 5 月 25 日.
9. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018 年 5 月 25 日.
10. 新野正明. 新診療ガイドラインの要点と課題. 第 36 回日本神経治療学会総会, 東京, 2018 年 11 月 23 日.
11. 新野正明. 多発性硬化症の認知機能障害. 第 60 回日本神経学会総会, 大阪, 2019 年 5 月

24 日.

12. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Chemokines associated with early relapse after fingolimod withdrawal in multiple sclerosis. 第 60 回日本神経学会総会, 大阪, 2019 年 5 月 25 日.
13. 新野正明. 環境要因から考える多発性硬化症. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 27 日.
14. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 他. フィンゴリモドは血中ケモカインを低下させることなく多発性硬化症の再発を抑制する. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019 年 9 月 27 日.
15. 新野正明. 進行型 MS に対してどの様にアプローチするか?, 第 37 回日本神経治療学会総会, 横浜, 2019 年 11 月 7 日.

## (2) 海外

口頭発表 (10) 件

原著論文による発表 (3) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (6) 件

## そのうち主なもの

論文発表

1. Niino M, Miyazaki Y. Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome. Clin Exp Neuroimmunol, 2017; 8 (Suppl. 1): 24-32.
2. Miyazaki Y, Niino M. Endogenous type I interferons and their regulators in multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 2017; 8 (suppl. 1), 17-23.
3. Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2017; 3: 2055217317748972.
4. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis. Clin Immunol, 2018; 187: 95-101.
5. Sato K, Niino M, Kawashima A, et al. Disease exacerbation after cessation of fingolimod treatment in Japanese patients with multiple sclerosis. Intern Med, 2018; 57: 2647-2655.
6. Niino M, Ohashi T, Ochi H, et al. Japanese guidelines for dimethyl fumarate. Clin Exp Neuroimmunol, 2018; 9: 235-243.
7. Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al. Cognition

with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis in a Japanese cohort. Clin Exp Neuroimmunol, 2019; 10: 41-48.

8. Niino M, Miyazaki Y. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in Japan: A focus on the 2017 Japanese guidelines and the 2018 supplement. Clin Exp Neuroimmunol, 2019; 10(Suppl. 1): 49-53.
9. Niino M, Miyazaki Y. Cognitive impairment as one of the important non-motor symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Clin Exp Neuroimmunol, 2019; 10: 152-160.

#### 学会発表

1. Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al. Validation of Japanese version of the Brief International Cognitive Assessment for multiple sclerosis. 6th Annual Meeting of the International MS Cognition Society, Düsseldorf, Germany, June 7-8, 2017.
2. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. BAFF expands circulating transitional B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. Annual Meeting of Federation of Clinical Immunology Societies, Chicago, June 16, 2017.
3. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. BAFF expands circulating transitional B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. Sendai Conference 2017, July 8, 2017.
4. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. B cell activating factor of the TNF family expands circulating transitional B cells in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. The 23<sup>rd</sup> World Congress of Neurology, September 19, 2017.
5. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis. The Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Paris, France,

October 26, 2017

6. Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al, Matsui M. Association of cognitive impairment with magnetic resonance imaging findings and social activities in Japanese patients with multiple sclerosis. 7th Annual Meeting of the International MS Cognition Society, Berlin, Germany, October 13, 2018.
7. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Fingolimod can suppress multiple sclerosis relapses without decreasing serum chemokine levels: implications for relapses after fingolimod discontinuation. The 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Stockholm, Sweden, September 11, 2019
8. Niino M, Miyazaki Y, Takahashi E, et al. Cognitive status may predict physical disability change over a 3-year period in Japanese patients with multiple sclerosis. 12th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore, November 13, 2019.
9. Miyazaki Y. B cells in multiple sclerosis. 12th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore, November 14, 2019
10. Niino M, Miyazaki Y, Takahashi E, et al. Cognitive status may predict physical disability change over a 3-year period in Japanese patients with multiple sclerosis. 12th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore, November 13, 2019.

#### 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