

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証  
分担研究報告書

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

研究分担者 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>、甲田亨<sup>2</sup>、清水幹人<sup>2</sup>、木下允<sup>2</sup>、  
熊ノ郷淳<sup>5</sup>、望月秀樹<sup>2</sup>、山本真守<sup>1</sup>、折笠秀樹<sup>6</sup>、杉本知之<sup>7</sup>

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

### 研究要旨

血清セマフォリンSema4Aが著明高値である多発性硬化症(MS)患者が約3割存在し、その特徴はIL-17が高値で、比較的発症年齢が若く、重症化しやすく、インターフェロンβ治療に抵抗性を示しやすいことを明らかにした。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を報告していたが、グラチラマー酢酸塩 (GA)、フマル酸ジメチル (DMF) も有効であることを示した。また酢酸PETを用いてアストロサイトイメージングを試みたところ、MS患者脳で酢酸代謝活性が亢進しており、視神経脊髄炎 (NMOSD) 患者脳では同活性が低下していることが判明した。

### A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬(DMD)の選択肢が増え、本邦ではインターフェロンβ (IFNβ)、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)、シポニモドが使用可能となった。長期安全性と有効性の観点からは IFNβ と GA 等のベースライン薬が、治療効果の観点からは FTY、ナタリズマブ等が優れているが、これらの DMD を個々の患者に対して治療前に適切に選択するバイオマーカーは確立されていない。我々は血清 Sema4A 高値例が低値例と比較して IFNβ 治療抵抗性を示すが FTY は有効であること、また高値例に重症例が多いことを明らかにしてきた。本研究では、GA、DMF 及び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検討する。また中枢神経系ではアストロサイトで特異的に代謝される酢酸をリガンドとした酢酸 PET の MS、NMOSD 診療における画像バイオマーカーとしての意義を検証する。

### B. 研究方法

1. 多施設の成人MS患者の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。DMF使用患者68例、GA使用患者41例、ナタリズマブ使用患者8例での検討を行った。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、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）を評価した。またSema4A投与下での実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いてSema4Aが抗インテグリンα4 (VLA4) 抗体に与える影響について検討した。

2. 11-C酢酸PET検査を健常者5例、MS患者8名、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者11例（頭蓋内病変有6例、頭蓋内病変無5例）に対して施行した。高次脳機能評価としてPET施行直前にRao's Brief Repeatable battery of neuropsychological test (BRBN)を行った。また、頭蓋内病変の評価のためPET撮影にあわせて頭部MRIの撮影も行った。

### （倫理面への配慮）

本臨床研究は富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センターにおいて倫理審査委員会の承認の下遂行された。また動物実験は大阪大学医学系研究科動物実験委員会の承認の下施行されている。

### C. 研究結果

1. Sema4A高値群においてDMF、GA、ナタリズマブいずれの治療もEDSS、臨床的再発、画像的再発について有効であった。ナタリズマブについてはSema4A高値MS患者が2例のみであったが

いずれも有効であった。また、抗VLA4抗体に関してSema4A投与下でEAEにおいて抗VLA4抗体の有効性が認められた。

2. 酢酸PETを用いた研究に関して、脳病変を有するNMOSD患者脳ではMS及び健常者と比べアストロサイト代謝活性の低下を認めた。また、BRBNのうちPASAT2、PASAT3及びSRTについてはアストロサイト代謝活性との相関を認めた。MSに関してはアストロサイト代謝活性とBRBNの相関を認めなかった。

#### D. 考察

1. Sema4A高値患者は血清IL-17が高値でTh-17偏倚の傾向を有しており、中枢神経系での炎症が誘起されやすいと考えられる。このような特徴を持った患者にはIFN $\beta$ 治療は有効ではないが、作用機序の異なるDMD (DMF、GA、ナタリズマブ) は有効であることが考えられる。

2. NMOSDでは抗AQP4抗体によるアストロサイト障害を反映して、酢酸PETの取り込みが低下していると考えられ、アストロサイト機能の低下しているNMOSDではBRBNで評価される高次脳機能低下が認められたことから今後症例数を重ね、アストロサイト機能と高次脳機能の関連を検討してゆく必要がある。

#### E. 結論

グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルはSema4A高値MSでも有効であった。また、ナタリズマブについてはSema4A投与下EAEモデルにおいても有用であり少数例のMS患者での検討においても有効である可能性が示唆された。

酢酸PETはNMOSDに対して直接病態を評価する手段となり、またMSとの鑑別に有用である可能性が示された。またアストロサイト障害が高次脳機能障害の原因となっている可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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 15(1), 125, 2018

2. Koda T, Namba A, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Sugimoto T, Sakakibara K, Tada S, Shimizu M, Yamashita K, Takata K, Ishikura T, Murata S, Beppu

S, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase. Journal of Neuroinflammation 17(1), 82, 2020

3. 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 41(2), 369-379, 2020

4. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain Behav e02084, 2021

##### 2. 学会発表

甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司. 多発性硬化症治療におけるDMD反応性と免疫セマホリンSema4Aの関連の検証. 第32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.1. 金沢

奥野龍禎、加藤弘樹、甲田亨、木下允、畑澤 順、中辻裕司、望月秀樹. 視神経脊髄炎及び多発性硬化症患者のアストロサイト代謝と認知機能との関連～11C-酢酸PETを用いた検討～. 第32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.2. 金沢

林智宏、朴今蘭、田中遼、廣澤宏昭、松田憲幸、穴田涼子、山本真守、小西宏史、温井孝昌、道具伸浩、中辻裕司. CIDP患者における血清ニューロフィラメントLの検討. 第32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.2. 金沢

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他