

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

（課題名）多発性硬化症における疾患修飾薬への反応性と血清 Sema4A との相関についての検討

研究分担者 中辻裕司¹ 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科 教授
共同研究者 奥野龍禎²、甲田亨²、宮本勝一³、新野正明⁴、木下允²、
熊ノ郷淳⁵、望月秀樹²、山本真守¹、折笠秀樹⁶、杉本知之⁷

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 (現和歌山大学), 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

血清セマホリン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、この患者群は比較的発症年齢が若く、重症化しやすく、IL-17が高値で、インターフェロンβ治療に抵抗性を示しやすい。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)、ナタリズマブが有効であることを示した。また高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向がみられた。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。NMOの血液と髄液でdsDNAを測定したところ健常者と比べて増加していた。

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) 以外にフィンゴリモド (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、オフアツムマブ、シポニモドが使用可能となった。長期安全性が担保されている観点から 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、個々の患者に対して治療反応性を予測するバイオマーカーは確立されていない。これまで我々は血清 Sema4A 高値患者は重症例が多く、IFNβ 治療抵抗性を示すこと、および FTY は有効性を示す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 測定を行ない、層別解析により血清 Sema4A の治療選択バイオマーカーとしての意義を検討する。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. 多施設における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。GA使用

患者41例、DMF使用患者68例、ナタリズマブ使用患者18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。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスを用いてSema4AFcが抗VLA4抗体に与える影響について検討した。非運動症状の評価として、BICAMS、BDI-II、Fatigue Severity Scale (FSS)、Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) による評価を行った。

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。

3. NMOSD患者の血液と髄液でdsDNAを測定した。

(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動物実験委員会の承認の下施行された。

C. 研究結果

1. GA:41例、DMF:68例、ナタリズマブ:18例について解析した。GA使用例に関してはSema4A高値例及びSema4A低値例ともに臨床的再発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使用例についてはSema4A高値・低値例ともに臨床的再発率、画像的再発率の減少が見られ、EDSSの変化に大きな差は見られなかった。ナタリズマブについては18例と少数例の検討であるがSema4A高・低値例ともにEDSSの変化や臨床的再発率に差は見られなかった。この結果はEAEを利用した動物モデルでも確認された。また、高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向が認められた。

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及び健常者と比べ灰白質の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及びPASAT3については灰白質の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。

3. NMOSD患者の血液と髄液でdsDNAは健常者と比べて有意に増加していた。dsDNAの由来は好中球と推定された。

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。また遺伝子解析により、同患者群ではtype 1 interferon関連分子が増加している。このような病態を有するSema4A高値MS患者にはIFN β 治療は有効ではないが、作用機序の異なる他のDMD (FTY, DMF, GA、ナタリズマブ) は有効であることが考えられる。

非運動症状の評価として、BICAMS、BDI-II、FSSによる評価を行ったところ、Sema4A高値MS患者はうつ症状が強い傾向があることが判明した。機序は不明だが、今後高次脳機能等との相関や進行型との相関について見ていく必要があると考える。

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。

3. 好中球がセルフフリーDNAの産生源となってNMOSDの病態に関連している可能性がある。

E. 結論

Sema4A 高値 MS 患者に対してインターフェロン製剤は有効ではないが、フィンゴリモド、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブは有効であった。

Sema4A 高値 MS 患者はうつ症状が強い傾向があった。

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。また灰白質の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) 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 and Behavior*. 11(5), e02084, 2021

2. 学会発表

1) 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、山本真守、宮本勝一、新野正明、清水優子、熊ノ郷淳、折笠秀樹、杉本知之、中辻裕司. 多発性硬化症治療における免疫セマホリン Sema4A と DMD 反応性の相関の検討 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

2) Yamamoto T, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Nukui T, Kohda T, Kinoshita M, Miyamoto K, Hayashi T, Konishi H, Dougu N, Haryuni RD, Nakatsuji Y. Cerebrospinal fluid dsDNA as a biomarker in NMOSD 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

3) Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Tanaka R, Hirosawa H, Matsuda N, Anada R, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain as a biomarker for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

4) 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 33 回日本神経免疫学会学術集会、2021.10.21-22. 佐賀(Web).

- 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