

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<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>、甲田亨<sup>2</sup>、宮本勝一<sup>3</sup>、新野正明<sup>4</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>、杉本知之<sup>6</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 (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. 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、またインターフェロン (IFN) - $\beta$ 治療に抵抗性を示す。第二選択薬の疾患修飾薬 (DMD) であるフィンゴリモドはSema4A高値MS患者に対しても有効である。他のDMDである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 (NAT) について検討したところ、これらのDMDはいずれもSema4A高値MS患者に対して有効であることが判明した。以上よりSema4AはMS患者におけるDMD選択に関してIFN- $\beta$ 以外のDMDを推奨するバイオマーカーとなることを明らかにした。血清Sema4A値と高次脳機能との相関については、Sema4A高値MS患者は抑うつ傾向が強いことを明らかにした。また、11C-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患者脳とMRI上病変を認めないNMO患者大脳白質で酢酸代謝活性が亢進しており、MRI上病変を認める視神経脊髄炎 (NMOSD) 患者脳では同活性が低下していることが判明した。NMOSD患者髄液中のdsDNAは有意に高値であることを明らかにした。

### 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  $\beta$  (IFN $\beta$ ) 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 (NAT)、オフアツムマブ、シボニモドが承認され計 7 剤の DMD 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 IFN $\beta$  と GA のベースライン薬が、治療効果が高い観点からは FTY、NATA、オフアツムマブ等が優れていると推測される。しかし DMD の有効性は個々の患者で異なり、治療反応性を予測するバイオマーカーが確立されていない。これまで我々は血清 Sema4A 高値 MS 患者は重症例が多く、IFN $\beta$  治療抵抗性を示すが、FTY は有効性を示すことを報告してきた。本研究では、GA、DMF 及び NAT 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。同時に Sema4A 高値 MS 患者の高次脳機能評価を行い、臨床的特徴を明らかにする。また中枢神経系においてアストロサイト特異的に代謝される酢酸をリガンドとした酢酸

PET が MS、NMOSD 診療における画像バイオマーカーとなりうるか検証する。

### B. 研究方法

1. 富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センターにおける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、NAT使用患者18例での解析を行った。Sema4A値の高低による臨床的特徴（発症年齢、罹病期間、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（該当治療介入前後での再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS）を解析した。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスを用いてSema4A Fcが抗VLA4抗体に与える影響について検討した。MS患者の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、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者 14例（大脳病変有9例、大脳病変なし5例）に施行した。高次脳機能評価としてPET

施行直前に Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRBN) を行った。また、脳病変の評価のためPET撮影にあわせて頭部MRIの撮影も行った。

3. NMOSD患者23名と他神経疾患患者16名の髄液で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使用MS患者に関しては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。EDSSの変化に差は認められなかった。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の変化に差は見られなかった。NATA使用例についてはSema4A高値・低値例ともに臨床的再発率、EDSSの変化に差が認められず、この結果は動物モデルEAE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BDI-IIで評価される抑うつ傾向が有意に強く、BICAMSで評価される高次脳機能およびFSSで評価される易疲労性については有意差が認められなかった。

2. 酢酸PETを用いたアストロサイトイメージング研究に関して、MS患者ではアストロサイト代謝活性が亢進するが、脳病変を有するNMOSD患者脳では同活性の低下を認めた。また、アストロサイトの酢酸代謝と高次脳機能に相関を認めた。

3. NMOSD患者髄液でdsDNAは非炎症性他神経疾患患者と比べて有意に高値を示し、中枢神経系内の炎症を反映することが示唆された。

### D. 考察

1. Sema4A高値MS患者は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おり、このような病態を有するSema4A高値MS患者にはIFN $\beta$ 以外のDMD (FTY、DMF、GA、NATA) が有効であり、推奨される。

Sema4A高値MS患者はうつ傾向が強いことが判明した。機序は不明だが、今後症例の蓄積と解析が必要である。

2. 脳病変を有するNMOSD患者では抗AQP4抗体によるアストロサイト障害を反映して、酢酸代謝活性が低下していると考えられる。アストロサイト機能の低下しているNMOSD患者では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アストロサイト機能と高次脳機能の関連を詳細に検討してゆく必要がある。また脳病変がMRIで認められないNMOではMSと同様酢酸代謝活性の亢進を認めた。酢酸PETはNMOSDの潜在性病変の同定に有用であることが示唆された。

3. NMOSD患者髄液中dsDNAは中枢神経系内での炎症を反映しており、バイオマーカーとなり得ることが示唆される。

### E. 結論

Sema4A 高値 MS 患者に対しては IFN $\beta$  以外の DMD (FTY、DMF、GA、NATA) の使用が推奨される。

Sema4A 高値 MS 患者はうつ傾向が強い。

酢酸 PET は NMOSD と MS との鑑別に有用な画像バイオマーカーであり、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) Yamamoto M, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Miyamoto K, Nukui T, Kinoshita M, Koda T, Haryuni RD, Mochizuki H, Sugimoto T, Nakatsuji Y. Identification of double-stranded DNA in the cerebrospinal fluid of patients with acute neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neuroscience* 2023, 107 129–132.

#### 2. 学会発表

1) 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 の関連の検討 第 63 回日本神経学会学術大会、2022.5.18-21. 東京

2) 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討 第 63

回日本神経学会学術大会、2022.5.18-21. 東京

3) 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. 多発性硬化症の DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21. 長崎.

4) 山本真守、前坂弘輝、古田理佐子、三井太一、松田憲幸、田中遼、渋谷涼子、林智宏、温井孝昌、道具伸浩、馬場孝輔、中辻裕司. 当院で経験した COVID-19 ワクチン後に発症、再発した抗アクアポリン4抗体陰性 NMOSD の2例. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21.

長崎.

5) 甲田亨、奥野龍禎、加藤弘樹、木下允、白石直之、杉山靖子、木原圭吾、中辻裕司、望月秀樹、中辻裕司. NMOSD における 11C-酢酸 PET を用いたアストロサイトイメージング. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21. 長崎.

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