

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）重症筋無力症における血清 Sema4A 濃度と臨床パラメーターとの関連
-疾患バイオマーカーとしての検討-

研究分担者 鶴沢顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 安田真人、赤嶺博行、大西庸介、半田秀雄、鋸屋悦子、小澤由希子、
枘田大生、森雅裕、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

重症筋無力症（MG）の疾患活動性を反映するバイオマーカーは病勢把握や治療反応性予測などに重要だが、確立されたものはない。Semaphorin 4A（Sema4A）はT細胞の分化・活性化に関与することが知られている。本研究において、血清Sema4A濃度がMGで著明に高値であり、AChR抗体陽性MG患者においてAChR抗体価や重症度スケールとの相関があることが明らかになった。Sema4AはMGでのT細胞の活性化を反映し、MG病初期の病勢と関連するバイオマーカーとなりうる可能性がある。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は神経筋接合部のタンパクに対する自己抗体が産生されることにより神経筋伝導障害が生じ、易疲労性・筋力低下が生じる疾患である。MGの病原性自己抗体であるアセチルコリン受容体（AChR）抗体、MuSK抗体はT細胞依存性にB細胞から産生されると考えられている。MGの疾患活動性を反映するバイオマーカーは病勢の把握や治療反応性予測などに重要と考えられるが、これまで確立されたものはない。セマフォリンは8つのサブクラスに分類されており、炎症性疾患との関連が報告されている。そこで本研究では、MG患者の血清Sema4A濃度を測定し、MGの臨床パラメーターとの相関を検討した。

B. 研究方法

免疫治療を受けていないAChR抗体陽性MG30例（平均年齢55.2歳、男女比 10 : 20、早期発症MG10例、後期発症MG10例、胸腺腫関連MG10例）と年齢・性別をマッチさせた正常コントロール26例（平均年齢54.2歳、男女比 8 : 18）及びMuSK抗体陽性MG7例（平均年齢39.3歳、男女比 2 : 5）の血清Sema4A濃度をELISAキット（ELISA kit for Semaphorin 4A, Cloud-Clone Corp., Wuhan, China; Product No. SEL921Hu）で測定した。AChR抗体陽性MG 10例、MuSK抗体陽性MG 7例に関しては、免疫治療で症状改善後のSema4A濃度も同

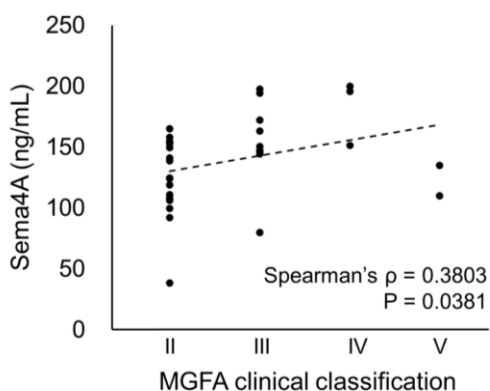
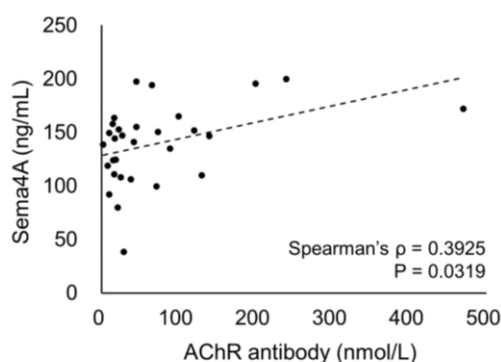
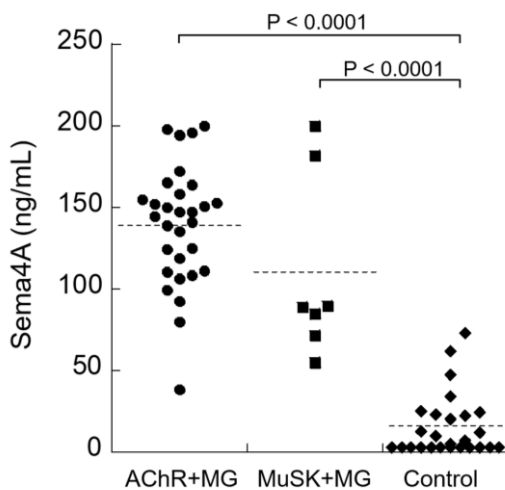
時に測定した。さらに測定したSema4A濃度とMGの臨床パラメーター（重症度、抗体価、罹病期間、サブタイプなど）との関連も検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者からインフォームド・コンセントを取得して実施された。

C. 研究結果

採血時の平均罹病期間はAChR抗体陽性MG患者で10.6か月、MuSK抗体陽性MG患者で12.9か月、平均MGFA分類クラスはAChR抗体陽性MG患者で2.7、MuSK抗体陽性MG患者で2.9、平均MGADLスケールはAChR抗体陽性MG患者で8.3、MuSK抗体陽性MG患者で7.4であった。血清Sema4A濃度はAChR抗体陽性MG患者（139.2 ± 36.7 ng/mL）、MuSK抗体陽性MG患者（110.3 ± 21.4 ng/mL）ともにコントロール群（16.0 ± 19.24 ng/mL）より有意に高値であった（ $P < 0.0001$ ）。さらにAChR抗体陽性MG患者では、血清Sema4A濃度はAChR抗体濃度（Spearman's $\rho = 0.39$; $P = 0.03$ ）とMGFA分類クラス（Spearman's $\rho = 0.38$; $P = 0.04$ ）と有意に相関していた。一方で、MuSK抗体陽性MGでは有意な相関は認めなかった。また、病型分類毎、免疫治療前後でのSema4A濃度に差は認めなかった。



D. 考察

Sema4AはT細胞の分化・活性化に関与することが知られており、多発性硬化症などの他の自己免疫性疾患の病態に関与していると報告されているが、MGにおけるSema4A濃度や病態との関連に関してはこれまで検討されていなかった。本研究では血清Sema4A濃度がコントロール群と比較して有意に高値で、重症度や抗体価との相関があることが示された。Sema4AはTh1・Th17分化促進作用があることが知られており、MG患者においてもTh17細胞が神経筋接合部の炎症やAChR抗体産生に関与していることはこれまで報告されている。そのためMGにおいては、

Sema4AがTh17細胞を活性化することで、病変部での慢性炎症やB細胞活性化による自己抗体の産生などを介して、病態悪化に関与している可能性が示された。

E. 結論

Sema4A濃度はMGで著明に高値であり、AChR抗体陽性MG患者ではAChR抗体価や重症度スケールとの相関を認めた。Sema4AはT細胞の活性化を反映し、MG病初期の病勢と関連するバイオマーカーとなりうる可能性がある。

F. 研究危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):467-473.
- 2) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Impact of Early Treatment with Intravenous High-Dose Methylprednisolone for Ocular Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):518-523.
- 3) Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Minimal symptom expression achievement over time in generalized myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2023 in press
- 4) Uzawa A, Utsugisawa K. Biological therapies for myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Mar;23(3):253-260.
- 5) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2023;14(1):19–27.
- 6) Akamine H, Uzawa A, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Kuwabara S. Role of soluble forms of follicular helper T-cell membrane molecules in the pathogenesis of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2023;375:578014.
- 7) Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S. Serum pentraxin 3 concentration correlates with disease severity in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;220:107371.

8) Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S. Decreased initial compound muscle action potential amplitudes in myasthenia gravis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2022;10(5):245-251.

9) Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. *Scand J Immunol*. 2022;95(2):e13122.

2. 学会発表

1) 鶴沢 顕之, 重症筋無力症の治療目標としての Minimal symptom expression, 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月20日, 東京

2) 鶴沢 顕之, Ravulizumab efficacy in gMG:sex and age subgroups, 第34回日本神経免疫学会学術大会, 2022.10.20, 長崎

3) 鶴沢 顕之, 早期速効性治療戦略による治療目標達成: 傾向スコアマッチングを用いた重症筋無力症レジストリ 1710 例の解析, 第40回日本神経治療学会学術大会, 2022.11.2, 福島

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし