

多発性硬化症の治療選択バイオマーカー Sema4A

中辻 裕司¹⁾

要旨：多発性硬化症（MS）患者の約3割で血中セマフォリン Sema4A が著明高値を示す。Sema4A 高値群にはインターフェロン（IFN- β ）療法が有効でないばあいが多く、逆に障害の進行が助長されるばあいもある。疾患モデル動物 EAE で検証実験をおこなうと、EAE は IFN- β 治療で軽症化するが Sema4A 投与により IFN- β の治療効果が打ち消され、むしろ増悪傾向を示した。機序として Sema4A が IFN- β 治療下でも Th1, Th17 分化を促進すること、および T 細胞の内皮への接着を促進することが一因である。まず Sema4A を測定し、高値 MS 患者には第一選択薬として IFN- β 以外の治療を考慮することが望ましい。

（臨床神経 2014;54:972-974）

Key words：多発性硬化症, Sema4A, バイオマーカー, インターフェロン, レスポンダー

インターフェロン（IFN- β ）をはじめとした疾患修飾薬（disease modifying drugs; DMD）の pivotal study において発症早期から治療を開始する方が予後がよいことは明らかである¹⁾²⁾。また CIS を対象とした臨床試験でも、CDMS への移行率は初めから実薬による治療群で有意に低かった³⁾。さらに MS の障害度は EDSS (expanded disability status scale) 3 を過ぎると急速に進行し不可逆的になる可能性が高いので、治療は早期軽症時に開始されるべきである⁴⁾。ADL 障害に直接影響をおよぼす神経軸索障害は意外にも病初期に顕著である⁵⁾。以上の結果はいずれも早期診断と早期治療開始が予後にとって重要であることを示すものである。幸いにも 1990 年代初めに DMD として IFN- β が使用可能となって以来、新たな DMD がつぎつぎ承認され、導入が遅れていた我が国でもフィンゴリモドに続き最近ナタリズマブも承認され、治療選択肢が増えている。しかも概して新規治療薬ほど再発抑制率や身体障害度の進行抑制効果が大きいことが pivotal study で明らかとなっている⁶⁾⁷⁾。しかし同時に有効性の大きな薬剤には重篤な副作用も報告されている。また大規模臨床試験の結果は統計的には正しくとも、個々の患者の治療反応性は其々ことになっており、臨床試験の成績で治療選択を決めるものではない。今後の MS 治療は個々の患者の治療反応性を勘案しながら、安全性も重視して治療選択をする、いわゆる個別化医療（テーラーメイド医療）が必要とされる時代に入った。個別化医療遂行のために、一つは治療反応性を反映するバイオマーカーが必要となるわけであるが、残念ながら確立されたマーカーは存在しない。pivotal study の成績を参考にしながら医師の経験と勘を頼りに治療選択をしているのがある程度現実である。

わが国では IFN- β の自己注射が第一選択治療となっており、20 年以上にわたる使用経験から重篤な副作用報告がなく

安全性については問題がない。ただし MS の病態は均一ではなく、約3分の1の患者は IFN- β 療法が有効でない non-responder であることが問題であり⁸⁾、non-responder に IFN- β 治療を導入したばあい初期の therapeutic window を逸してしまう可能性がある。

今回、私たちは血中のセマフォリン Sema4A が IFN- β 療法の効果予測に有効であることをみいだしたので⁹⁾、MS の治療効果予測バイオマーカーとしての Sema4A の観点から紹介する。

Sema4A は樹状細胞に高発現し、免疫調節能を有する膜型タンパクである。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞が Th1 型ヘルパー T 細胞に分化すると発現が誘導される。MS のモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）マウスに抗 Sema4A 抗体を投与すると症状が軽症化することから、Sema4A は MS の病態に深く関与しており、同時に治療標的でもあることが示唆される。そこで ELISA によるヒト Sema4A 測定系を構築したところ、様々な神経疾患の中で MS でとくに高値を示すことが判明した。さらに MS の中でも約3割の患者が血清 Sema4A の著明高値を示し、他の MS 患者は低値～感度以下であり、Sema4A 値から MS を 2 群に分けることができる (Fig. 1)。ここで Sema4A の産生源を血球のフローサイトメトリーで解析したところ、MS 患者では単球、樹状細胞に高発現がみとめられた。Sema4A は膜型タンパクであるが、血清 Sema4A 高値 MS 患者ではメタロプロテアーゼにより細胞表面から遊離することも判明した。

次に Sema4A の MS 病態における機能を解析した。ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を、正常および Sema4A を欠失した樹状細胞と共培養すると、Sema4A 欠失樹状細胞との共培養のばあい、IL-17 産生能がコントロールにくらべ低値であり、樹状細胞由来の Sema4A は T 細胞の Th17 分化に寄与していることが示唆された。つぎに Sema4A 欠失マウスに EAE を誘導する

¹⁾ 大阪大学医学部神経内科 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]
(受付日：2014 年 5 月 23 日)

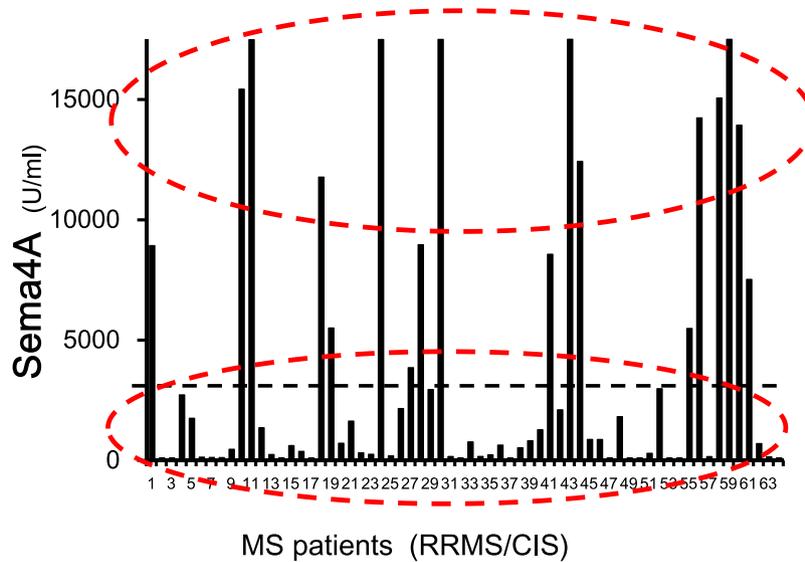


Fig. 1 MS 患者では血清 Sema4A 値が高値を示す。

MS 患者の約 3 分の 1 はとくに高値を示し、他の 3 分の 2 は低値～感度以下で高値群と低値群の 2 群に分かれる。

と軽症となるが、これにリコンビナント Sema4A を投与すると正常マウスでの EAE と同等に重症化する。さらに Sema4A 欠失マウス EAE より調製したリンパ球は IL-17 産生能が低下しており、リコンビナント Sema4A を投与したばあいはその産生能が回復する。以上から Sema4A が Th17 細胞の分化・活性を促進し、EAE を重症化させていると考えられる。この実験結果を臨床へフィードバックさせるため、MS 患者血球で解析をおこなった。すると血清中 Sema4A 高値の MS 患者血球でのみ IL-17 陽性細胞比率が上昇していた。Sema4A 低値の MS 患者血球では健常者と差はみとめられなかった。

血中 Sema4A レベルと重症度の相関を解析したところ、Sema4A 高値 MS 患者群は低値 MS 患者群にくらべて有意に重症度 EDSS が高値であった。さらに重要なことは Sema4A 高値 MS 患者で IFN- β 療法を受けていたばあい、EDSS による重症度が著明に高値になることが判明した。この結果は Sema4A 高値 MS 患者には IFN- β 療法が無効、あるいは逆に増悪させる可能性を示唆するものである (Fig. 2)⁹⁾。

Sema4A 高値例における IFN- β 療法の有効性に関する前向き臨床研究は倫理的に遂行できないため、モデル動物 EAE を利用して検証した。EAE は IFN- β 治療により軽症化するが、リコンビナント Sema4A を投与した Sema4A 高値 EAE 群では IFN- β による治療効果が打ち消され、むしろコントロール群より増悪傾向を示した。この機序を解析すると、Sema4A が IFN- β 治療下でも Th1, Th17 の分化を促進すること、および T 細胞の内皮への接着を促進することが判明した。以上のように Sema4A 高値 MS 患者の IFN- β 治療抵抗性がモデル動物においても確認された¹⁰⁾。

これらの結果から Sema4A 高値 MS 患者には第一選択薬として IFN- β 以外の治療を考慮することが望ましいと考えられ

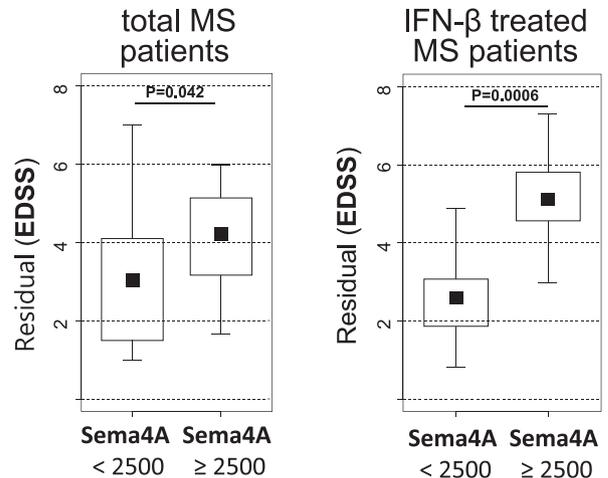


Fig. 2 血清 Sema4A 高値の MS 患者は IFN- β 治療抵抗性である。Sema4A 高値 MS 患者群は低値 MS 患者群にくらべて障害度が重くなる傾向がある (左図)。IFN- β 治療を受けていた患者に限ると Sema4A 高値群で明らかに増悪傾向がみとめられる (右図)。

る。また様々な DMDs が選択できる時代になり、われわれは個別化医療を実現するためにも治療反応性を反映するバイオマーカーの開発研究が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for

- early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481-490.
- 2) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-397.
 - 3) Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012;69:183-190.
 - 4) Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900-1913.
 - 5) Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-2212.
 - 6) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
 - 7) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
 - 8) Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59:344-352.
 - 9) Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN-beta therapy in multiple sclerosis. *J Immunol* 2012;188:4858-4865.
 - 10) Koda T, Okuno T, Takata K, et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-beta in EAE. *J Neuroimmunol* 2014;268:43-49.

Abstract

Sema4A as a biomarker predicting responsiveness to IFN β treatment

Yuji Nakatsuji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

Approximately one-third of patients with multiple sclerosis (MS) exhibit markedly high-level-expression of Sema4A. The expression of Sema4A is increased on DCs in MS patients and shed from these cells in a metalloproteinase-dependent manner. DC-derived Sema4A is critical for Th17 cell differentiation, and MS patients with high Sema4A levels exhibit Th17 skewing. Furthermore, patients with high Sema4A levels have more severe disabilities and are unresponsive to IFN- β treatment. We investigated whether recombinant Sema4A abrogates the efficacy of IFN- β in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model of MS. Administration of Sema4A concurrently with IFN- β abrogated the efficacy of IFN- β . These effects of Sema4A were attributed to promote Th1 and Th17 differentiation and to increase adhesive activation of T cells to endothelial cells, even in the presence of IFN- β . Thus unresponsiveness to IFN- β treatment of MS patients with high Sema4A was also confirmed by model mice EAE. We recommend assaying Sema4A first, and then selecting DMD other than IFN- β for patients with high Sema4A.

(*Clin Neurol* 2014;54:972-974)

Key words: multiple sclerosis, Sema4A, biomarker, interferon, responder