Osaka University Knowledge Archive

Title	Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels
Author(s)	南波, 明子
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72168
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　南波明子

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	望月 秀樹
	副　査	大阪大学教授	山下 俊英
	副　査	大阪大学教授	竹田 潔

論文審査の結果の要旨

本研究は、第一選択薬であるインターフェロンβ治療に抵抗性をしめす血清Sema4A高値の再発寛解型多発性硬化症患者に対してフィンゴリモド治療が有効であることを人および動物実験において明らかにした研究である。

多発性硬化症(MS)は中枢神経の主に髄鞘を標的とする自己免疫性疾患と考えられている。長期にわたり再発と寛解を繰り返し、身体障害だけでなく高次脳機能障害を来す。MSで長らく唯一の第一選択薬として使われてきたインターフェロンβ（IFN-β）に加え、近年フィンゴリモドなどの様々な疾患修飾薬が使用可能となってきたが、これらの薬を使い分けるためのバイオマーカーが確立していない。先行研究では、Sema4A高値例MS患者がIFN-β治療抵抗性を示すことを人および動物実験において検討し、IFN-β治療抵抗性を予測するバイオマーカーとしての可能性を報告してきた。

今回、IFN-β以外の治療薬として、FTYがSema4A高値MS患者に有効であるかどうかを検証した。申請者らはフィンゴリモド治療歴のある再発寛解型MS患者56名を抽出し後ろ向きに評価し、その血清Sema4値を測定した。血清Smca4Aの高値・低値群ともに、フィンゴリモド治療を受けた患者は、年間再発率（ARR）および臨床重症度スコア（EDSS）変化率ともに有意に減少した。またMS動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）にSema4A-Fc投与を行った群においても、フィンゴリモドは症状を軽減した。

本研究は、Sema4A高値MS患者第一選択薬IFN-βへの治療抵抗性を呈するが、その患者群に対してもフィンゴリモドが有用であることを裏付けるものであり、その成果は学位に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	南波　明子
論文題名 Title	Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels (血清Sema4A高値を示す多発性硬化症に対するフィンゴリモド治療の効果検討)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)は中枢神経の主に髄鞘を標的とする自己免疫性疾患と考えられている。若年成人に発症ピークをもち、長期にわたり再発と寛解を繰り返し、身体障害だけでなく高次脳機能障害を来す。現在MSでは長らく唯一の第一選択薬として使われてきたインターフェロンβ（IFN-β）に加え、2011年に認可されたフィンゴリモド（finglimod）など、様々な疾患修飾薬が使用可能となってきているが、これらの薬を使い分けるためのバイオマーカーが確立していないことが問題となっている。これまで我々は、クラスⅣセマフォリン(Sema4A)に着目し、血清Sema4A高値例MS患者がIFN-β治療抵抗性を示すことを報告し、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE）でもそのことを確認し、血清Sema4A値がIFN-β治療抵抗性を予測するバイオマーカーとなり得ることを発表してきた。本研究の目的は、IFN-β治療抵抗性を示す血清Sema4A高値例MS患者および動物モデルに対して、IFN-β以外の治療薬、fingolimodが有効であるかどうかを検討することである。

〔方法(Methods)〕

fingolimod治療歴のある再発寛解型MS患者56名（大阪大学医学部附属病院、北海道医療センター、札幌神経クリニック）を抽出し後ろ向きに評価した。血清Sema4値は、fingolimod治療介入前後においてサンドイッチELISA法で測定し、2500 U/ml以上を高値とした。Smea4A値によるMS患者の臨床的特徴（性別、発症年齢、罹病期間、発症からfingolimod開始までの期間、fingolimod開始前のIFN-β治療の有無、髄液中のオリゴクローナルバンド陽性率、fingolimod開始前後での末梢血液リンパ球数）及び治療効果（年間再発率（annualized relapse rate : ARR）と臨床重症度スコア（expanded disability status scale : EDSS）変化率）を検討した。また、Sema4A-Fc投与および非投与EAEを用いてfingolimod（腹腔内/経口）投与による重症度スコアを比較し、Sema4Aとfingolimodの相関を検討した。

〔成績(Results)〕

MS患者の検討において、約30%（17/56名）で血清Sema4A高値を示したが、血清Sema4A高値群と低値群でfingolimod治療前の臨床的特徴に有意な差は認めなかった。fingolimod治療前後では、血清Sema4A値は変動なく、末梢血リンパ球数は血清Sema4A値を問わずに有意に減少した。治療効果に関する検討においては、血清Smea4Aの高値・低値群ともに、fingolimod治療を受けた患者はARR（高値群：1.21から0.12回/年、低値群：1.13から0.12）およびEDSS変化率（高値群：0.50から0.04/年、低値群：0.64から0.05/年）を優位に減少させた。またMS動物モデルの検討において、Sema4A-Fc投与下EAEにおいてもfingolimodは症状を軽減した。

〔総　括(Conclusion)〕

血清Sema4A値はMSの約30%で高値を認め、Sema4A高値MS患者は、第一選択薬IFN-βへの治療抵抗性を呈するが、fingolimodが有用である可能性が示唆された。