



## 多発性硬化症の治療史と将来展望

中原 仁<sup>1)\*</sup>

**要旨：**多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) は原因不明の中枢神経系脱髄疾患である。MS の原因はウイルス感染ではないかとする仮説に基づきインターフェロン β が試され、同製剤は史上初の病態修飾薬 (disease-modifying drugs, 以下 DMD と略記) として約 30 年前に登場した。その後、実験的自己免疫性脳脊髄炎の研究を通じて新たに複数の DMD が登場したが、他方で当該モデルの限界も次第に明らかになり、近年では MS 患者自体の病態に迫り、新たな治療戦略を導こうとする動きが活発になっている。本総説では MS の治療史を振り返りつつ、今後の展望について纏める。

(臨床神経 2022;62:517-523)

**Key words：**多発性硬化症, 治療, 病態修飾薬, 治療史, 将来展望

### 1. はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) は未来を嘱望された若者を突如襲う代表的な神経難病であり、我が国では約 2 万人が罹患している。その多くが再発寛解型 (relapse-remitting, 以下 RR と略記) MS として発症するも、無治療では約 8 割がいずれ二次性進行型 (secondary progressive, 以下 SP と略記) MS へ移行し<sup>1)</sup>、40 歳代で歩行障害が顕在化し、50 歳代で杖依存となり、60 歳代では車椅子生活を余儀なくされる<sup>2)</sup>。

後方視的に MS と思われる症例の記録は 14 世紀まで遡ることができるが、その病理学的概念を提唱したのは神経病学の祖である Jean Martin Charcot であり、今から約 150 年前 (1868 年) のことである<sup>3)</sup>。その後 1965 年に MS の臨床定義、すなわち「空間的・時間的多発性を示す原因不明の中枢神経系脱髄疾患」が策定され<sup>4)</sup>、今日の MS 臨床像は概ね確立された。

未だ証明されるに至っていないが、MS 病因をウイルス感染に求める仮説に基づき<sup>5)</sup>、抗ウイルス効果のあるインターフェロン (interferon, 以下 IFN と略記) β1b が MS に試され、初の病態修飾薬 (disease-modifying drugs, 以下 DMD と略記) として米国で承認されたのが 1993 年である<sup>6)</sup>。遅れること 2000 年には我が国でもこの IFNβ1b は承認され、MRI による MS 診断を可能にした McDonald 診断基準の制定 (2001 年)<sup>7)</sup>も相まって、MS の診断と DMD 治療が急速に広まった。

その一方で、本邦で当時「視神経脊髄型 MS」と呼ばれていた一群ではしばしば IFNβ1b 投与により病状がかえって悪化することが報告された<sup>8)</sup>。2004 年、メイヨークリニックと

東北大学の研究者らは、視神経炎と脊髄炎がめだつ「視神経脊髄型 MS」やデビック病の患者血清から共通の自己抗体が検出されることを報告し、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, 以下 NMO と略記)-IgG と呼称した<sup>9)</sup>。この NMO-IgG の抗原はアストロサイトのアクアポリン 4 (aquaporin 4, 以下 AQP4 と略記) であることが翌年報告された<sup>10)</sup>。抗 AQP4 抗体が検出される疾患群の臨床像や治療反応性が MS とは異なることが明らかになるにつれ、同抗体陽性により診断され得る NMO スペクトラム障害 (NMO-spectrum disorders, 以下 NMOSD と略記) は MS と明確に区別されるようになり、2010 年改訂 McDonald 診断基準<sup>11)</sup>においては、少なくとも本邦を含む一部の地域では MS 診断前に NMOSD を確実に除外することが求められるようになった。2013 年には抗 AQP4 抗体検査 (ELISA 法) は保険収載された。現在、本邦の NMOSD 患者は約 5 千人と推定されている。

「原因不明」を前提とする MS と、病因論的自己抗体 (抗 AQP4 抗体) の存在によって切り分けられた NMOSD の治療史 (Fig. 1) を振り返りつつ比較すると、如何に分子病態モデルを確立することが治療の早道であるかということが分かる。時代の相違はあれど、MS は臨床定義の確立から DMD の登場までに約 30 年かかったが、NMOSD では抗 AQP4 抗体の発見から分子標的薬の登場まで約 15 年しか要していない。しかしまた別の見方をすれば、原因が明確にならなくとも、患者の予後を改善し得る治療戦略は描き得るということを MS の治療史は示している。

\*Corresponding author: 慶應義塾大学医学部内科学 (神経) [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学医学部内科学 (神経)

(Received February 12, 2022; Accepted February 17, 2022; Published online in J-STAGE on June 24, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001751

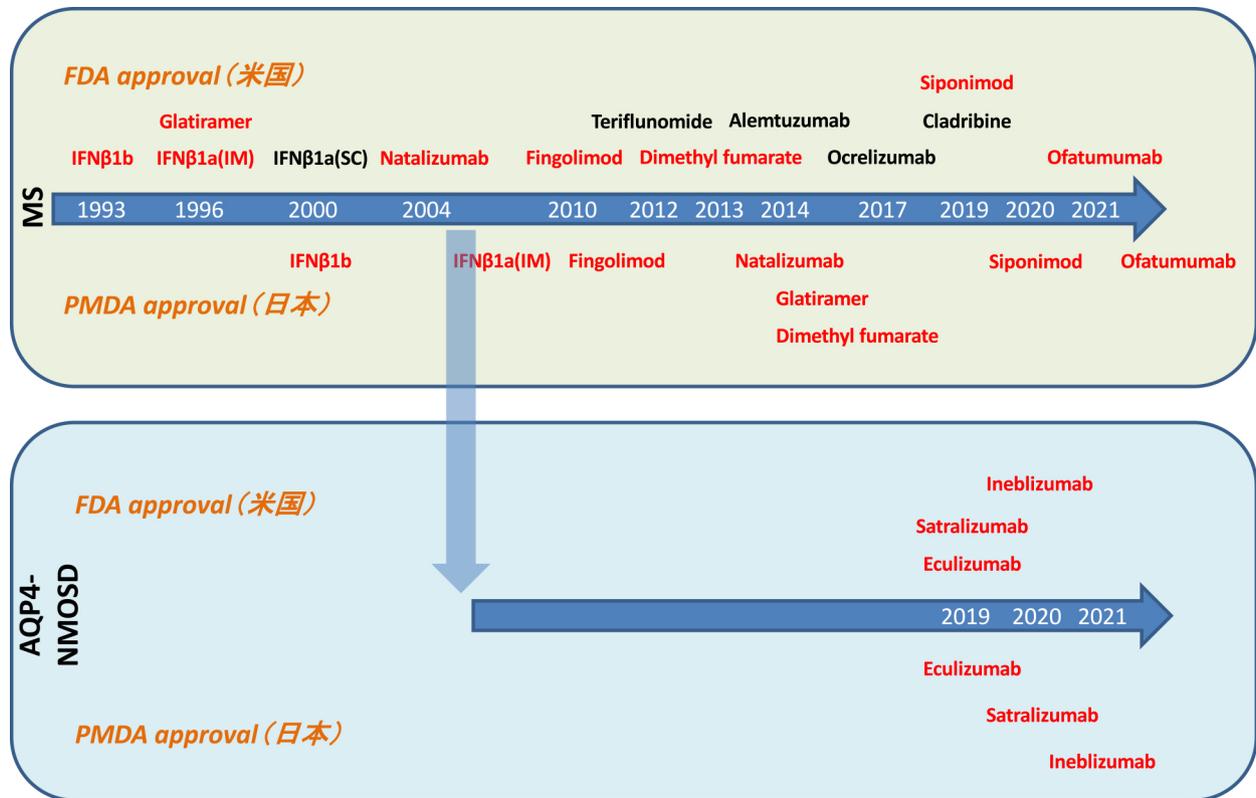


Fig. 1 多発性硬化症治療のランドスケープ.

2005年に抗アクアポリン4 (AQP4)抗体が発見され<sup>10)</sup>, 多発性硬化症 (MS)と抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎スペクトラム障害 (AQP4-NMOSD)は分離された. それぞれの治療史を示す. いずれも上段に米国 (FDA), 下段に本邦 (PMDA)の承認状況を示す. 黒字の治療薬は本邦承認外の薬剤である (本邦のみで承認済の治療薬は存しない).

## 2. MSの治療史

本項で扱うのは, あくまで「臨床診断としてのMS」である. 「臨床診断としての」と断るのは, 前項でも述べた通り, 元来MSは病理学的な概念<sup>3)</sup>であるからである. 本日現在, 一般通念として普及しているMSは, いわばMcDonald診断基準<sup>7)11)</sup>によって臨床診断されたMSのことであり, 当該基準は, 第1に“no better explanation” (すなわち原因不明)を前提としていること, 第2に病理学的な「脱髄」の証左に代えてMRI上のT<sub>2</sub>高信号病変をメルクマールにしていること, これらの事項に注意が必要である. 第1の点からは, 臨床診断としてのMSが単一疾患である保証はなく, むしろ症候群に近いことが伺える. 第2の点からは, T<sub>2</sub>信号の変化は髄鞘動態に特異的ではなく, 極論としては「脱髄の存在」は証明されていないことが分かる. しかるにMSはヘテロジェネティを有する疾患群である可能性が高いことを想定しておく必然があり, 抗AQP4抗体の発見と共にMSからNMOSDが分離されたように, 今後も細分化や分離が進む可能性は十分であると想定される.

しかるにMSは境界不明瞭な疾患概念であり, 原因不明を前提とするために, 治療薬を開発するためのゴールデンスタ

ンダードとなり得るモデル動物を樹立することは理論上不可能である. しかしながら現実的には, 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, 以下EAEと略記)モデルがしばしばMSの治療薬開発において用いられてきた. EAEの源流は1933年に遡り, 生ワクチン接種後の急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis; ADEM)の動物モデルを求めて, ウサギ脳抽出物をサルに接種すると空間的多発性を伴う脱髄病変が検出されたことに端を発する<sup>12)</sup>. この免疫源としての「ウサギ脳抽出物」が髄鞘蛋白であるmyelin basic protein (MBP)やmyelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)などに置き換えられ, ホスト動物もサルから齧歯類へと変遷し, 現在のEAEモデルに至っている. 免疫賦活剤と髄鞘抗原を接種することで人為的に自己免疫を誘発しており, 明らかに原因が確定しているEAEを, 原因不明であるMSのモデルとして使用するべきではないとする批判<sup>13)</sup>も根強く存在するが, 本日現在, 他の代替案に乏しいこともまた事実である. その一方で, EAEへの有効性より現に臨床開発が成功した薬剤も確かに存在する. 例えば, グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate; GA)はEAEの免疫源であったMBPを模すべく作成した, グルタミン酸, リシン, アラニン, チロシンのランダムなポリペプチド (“glatiramer”

の名前の由来はこれらアミノ酸 (Glutamic acid, Lysine, Alanine, Tyrosine の頭文字である) に、EAE 発症抑制効果を見出したことが契機となった<sup>14)</sup>。ナタリズマブ (natalizumab, 以下 NAT と略記) はリンパ球の血液脳関門通過を妨げる抗  $\alpha 4$  インテグリン抗体が EAE を抑制することが契機となった<sup>15)</sup>。これら薬剤の臨床的有用性からは、EAE は MS のモデルとなり得ると主張することもできよう。一方、tumor necrosis factor (TNF) は EAE の発症に関与し、抗 TNF 抗体は EAE 発症を強く抑制する<sup>16)</sup> が、TNF シグナル系を阻害する lenercept を MS 患者に投与すると、むしろ再発が誘発される<sup>17)</sup>。表舞台に登場せずひっそりと消えていった「EAE 治療薬」は枚挙に遑がない<sup>13)</sup>。これらをまとめて俯瞰するに、EAE は MS 病態の一部を再現していることは確からしいが、MS 自体のヘテロジェネシティもあろうし、やはり MS と EAE の病態相同性は限定的と考えるのが妥当である。

このような背景もあり、少なくとも一部の研究者においては、EAE から離れて MS 自体の病態に目を凝らそうとする風潮が生じている。例えば、1960 年代から MS 患者の多くでは脳脊髄液中にオリゴクローナルバンドが検出されることが知られており<sup>19)</sup>、しかるに B 細胞系列もまた関与していることは明らかであった。しかしながら EAE は自己免疫性 T 細胞の輸注により病態が「移植」できることが証明されており<sup>18)</sup>、故に MS も EAE に擬えて T 細胞に着目してその病態が語られることが多く、MS はしばしば“T-cell disease”と呼ばれてきた。しかし 2000 年代になり、SPMS 患者脳で髄膜近傍に B 細胞の異所性リンパ濾胞様構造が見出されたこと<sup>20)</sup>などを契機として、改めて B 細胞の関与が見直され、ついには 2008 年、B 細胞除去療法として他領域で以前より用いられてきた、抗 CD20 抗体療法 (リツキシマブ) の RRMS を対象とした臨床試験が行われ、臨床的・画像的再発が有意に減少することが示された<sup>21)</sup>。この報告に触発されたように、第二世代の抗 CD20 抗体療法である ocrelizumab<sup>22)</sup> やオファツムマブ<sup>23)</sup> の MS における臨床開発が進められ、後者は 2021 年に本邦でも承認された。このオファツムマブの国際第 III 相試験<sup>23)</sup> では RRMS の年間再発率が 0.10~0.11 まで低下しており、その再発抑制効果は NAT と並び最強クラスである<sup>24)</sup>。翻って、オファツムマブは EAE においてもその重症度のある程度軽減することが確認されている<sup>25)</sup> が、NAT のようにその発症を抑制するほどのインパクトは確認されていない<sup>15)</sup>。MS の治療史は EAE を基礎とする時代から、MS 自体を見つめ直そうとする post-EAE の時代へと、移行しつつあると感じている。

余談となるが、大いなる成功を収めた MS の抗 CD20 抗体療法を「B 細胞除去療法」と見做すべきかについては議論の余地がある。その理由は、より強力に B 細胞を除去する ataccept の RRMS を対象とした臨床試験では再発がむしろ増える結果となったこと<sup>26)</sup>、あるいは CD20 は T 細胞にも発現しており、この T 細胞が MS の活動性に関与している可能性が示唆されていること<sup>27)</sup> などである。従って、MS を“B-cell disease”と呼ぶのもまた早計であり、「正体と見たは枯れ柳であつてみたり、枯れ柳と思つたのが化け物であつたりする」

(寺田寅彦「化け物の進化」) とは言い得て妙である。画期的な DMD が登場すると、そこからまた新たな MS の病理病態が浮かび上がる今日この頃である。

### 3. MS 治療の展望

かつて RRMS の大半はやがて寝たきりになると言われていたが、様々な DMD を駆使することで、寝たきりになり得る SPMS へ移行する患者は著減している<sup>28)</sup><sup>29)</sup>。とはいえ、MS の unmet medical needs は未だ治療薬の乏しい SPMS に残されており、臨床開発の焦点も次第に SPMS へシフトしつつある<sup>30)</sup><sup>31)</sup>。直近ではシボニモドが SPMS の進行抑制効果を示し<sup>32)</sup>、我が国でも 2020 年に承認された。近年、SPMS における治療標的としても B 細胞が注目されているが、次いで重要視されているのが中枢神経系に存するミクログリアである<sup>33)</sup>。これら B 細胞とミクログリアを照準として、一石二鳥が期待されているのがブルトン型チロシキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase, 以下 BTK と略記) 阻害剤である (Fig. 2)。抗 CD20 抗体療法は非特異的に B 細胞を殺傷するものであるから治療により B 細胞免疫不全が生じることは免れないが、BTK は自己免疫性 B 細胞において特に生存に関与する酵素であり、BTK 阻害剤は従ってより選択的に「悪い B 細胞」を除去することが可能と推定されている<sup>34)</sup>。また BTK はミクログリアの活性化にも関与しており、その阻害により髄鞘再生が促進されることも示唆されている<sup>35)</sup>。

BTK 阻害剤は経口薬であることはもとより、抗体製剤と異なり、血液脳関門を比較的容易に通過する薬剤も開発されており、メガファーマが犇めき合う開発競争が現に生じている<sup>36)</sup> (Fig. 3)。本邦でもトレブルチニブ (サノフィ) が RR/SPMS 及び一次性進行型 MS を対象に臨床試験 (国際第 III 相) が遂行中である。この他にも、evobrutinib (メルク)、fenebrutinib (ジェネンテック) の国際第 III 相試験が国外で進行中であり、ごく最近でも新たに remibrutinib (ノバルティス) が国際第 III 相試験が開始され<sup>37)</sup>、国際第 II 相試験中である orelabrutinib (イノケア) のライセンスをバイオジェンが取得したことも報道された<sup>38)</sup>。これら試験の成否にもよるが、MS 治療の潮流は、抗体製剤から低分子薬へ、末梢 (中枢神経系外) の分子標的から中枢の分子標的へと、大きなパラダイムシフトを迎える可能性がある。

一方、残念ながら先行きが見通せないのが髄鞘再生薬である。今ほど DMD が存在せず、MS の再発抑制が不十分に過ぎなかった時代において、髄鞘再生薬は神経障害に苦しむ MS 患者にとって希望の星であった<sup>39)</sup>。髄鞘再生に拘らないが、中枢神経系の再生戦略には大きく二つの方法論がある。一つは幹細胞などを移植する方法、もう一つは内在性の未熟細胞を分化誘導する方法である。MS の髄鞘再生戦略を後者に傾かせたのは、慢性期 MS 病巣に数的に十分な、髄鞘形成細胞 (オリゴデンドロサイト) の未熟細胞 (oligodendrocyte precursor cells, 以下 OPC と略記) が見つかったことが大きい<sup>40)</sup>。かくいう筆者も、OPC を分化誘導する方法論の確立に青春を捧げ

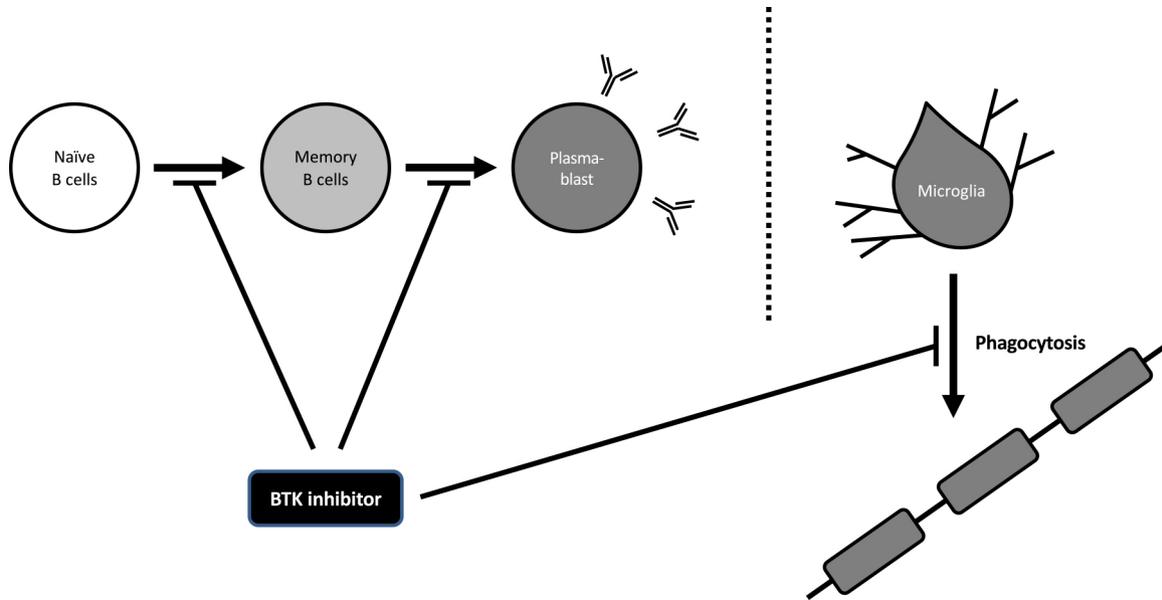


Fig. 2 Bruton 型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤の作用機序.

BTK は B 細胞においては B 細胞受容体の下流において、ミクログリアにおいては免疫グロブリン Fc 受容体の下流において関与している。MS においては中枢移行性のある BTK 阻害剤が検証されており、末梢においては B 細胞の成熟を阻害し、中枢においてはミクログリアによる貪食を阻害することが期待されている。

- 1) Weber MS, Nicholas JA, Yaeman MR. *Neurol Neuroimmun Neuroinflamm* 2021;8:e1067.
- 2) Keaney J, Gasser J, Gillet G, et al. *J Neuroimmun Pharmacol* 2019;14:448-461.

	Tolebrutinib	Evobrutinib	Fenebrutinib	Remibrutinib	Orelabrutinib
臨床開発フェーズ (MS)	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 2
対象病型	RR/SP/PPMS	RRMS	RR/PPMS	RRMS	RRMS
分子量	455.51	429.51	664.80	507.5	427.9
IC <sub>50</sub> (nM)	0.4-0.79 <sup>1)</sup>	37.97 <sup>1)</sup>	2.37 <sup>1)</sup>	1.3 <sup>1)</sup>	1.6 <sup>1)</sup>
コバレントドラッグ	+ <sup>1)</sup>	+ <sup>1)</sup>	- <sup>1)</sup>	+ <sup>2)</sup>	+ <sup>1)</sup>
中枢移行性	+ <sup>3)</sup>	+ <sup>3)</sup>	+ <sup>3)</sup>	?	+ <sup>3)</sup>

Fig. 3 MS で開発中の BTK 阻害剤.

本著執筆時点で MS に対して 5 種類の BTK 阻害剤が臨床開発中である。それぞれの分子構造、MS における臨床開発フェーズ、対象とする MS 病型、分子量、IC<sub>50</sub> (nM)、コバレントドラッグか否か、中枢移行性について纏める。一般論として、IC<sub>50</sub> が低いほど低用量で効果が期待され、コバレントドラッグであるほど長時間作用が期待されるが、当該分子の BTK 選択性 (未記載) も重要となる。RR : 再発寛解型, SP : 二次性進行型, PP : 一次性進行型, MS : 多発性硬化症 IC<sub>50</sub> : 50% 阻害濃度。

- 1) Jayagopal LA, Zabad RK. *Pract Neurol* 2022;2:29-48.
- 2) Angst D, Gessier F, Janser P, et al. *J Med Chem* 2020;63:5102-5118.
- 3) Correale J, Halfon MJ, Jack D, et al. *Mult Scler Relat Disord* 2021;56:103264.

たのであった<sup>41)</sup>が、残念ながら2007年に、我々よりも一歩早くに、競合相手であったバイオジェンの研究者らが抗LINGO-1抗体 (opicinumab) によりOPCが分化誘導され、マウスで髄鞘再生が誘導できることを報告した<sup>42)</sup>。負け惜しみながら、我々も独自の的方法論でマウスの髄鞘再生が誘導されることをこの頃すでに確認していたのだが、MS患者でも同じ機序が働き得るのか先んじて調べるべきであろうと考え、論文発表を見合わせていた。その過程で、MS患者に残されたOPCは変性しており、髄鞘再生には使えない可能性が高いことを見出し<sup>43)</sup>、内在性細胞の分化誘導による髄鞘再生戦略は、少なくともMSでは上手く行かない可能性を自ら予見することとなった。一方、先行するopicinumabはその後順調に臨床開発が進められたが、視神経炎を標的としたRENEW試験(第II相試験)<sup>44)</sup>、MSを標的としたSYNERGY試験(第II相試験)<sup>45)</sup>ともに十分な有効性を示すことができず、2020年10月にバイオジェンはopicinumabの臨床開発を中止すると発表した<sup>46)</sup>。

また、opicinumabと並んで髄鞘再生効果が期待されていた高用量ピオチン製剤(MD1003)も、その第III相試験において十分な有効性を示すことができなかつた<sup>47)</sup>。これら以外にも複数の薬剤の臨床開発が進められている<sup>48)</sup>が、幾多の課題が指摘されており、その先行きが明るいとは言い難い<sup>49)</sup>。

翻って考えるに、そもそもMS患者において、自ら髄鞘を再生する力が存することは臨床医として日々感じる場所である。初期のRRMSにおいてステロイドパルスが著効して症状が一切適切消失することは珍しくないし、あるいはDMDの一部でも髄鞘再生を示唆すると思われる神経障害の回復を認めることもある。例えばフィンゴリド投与下では、少なくとも若くて障害が軽い患者では髄鞘再生が生じているようであった<sup>50)</sup>。すなわち適切な環境下においては、MS患者であっても、そもそも髄鞘再生は生じているのであって、その限界点を上回る効果を求めるのは至難の業かも知れない。あるいはまた、自然再生能力が低下した慢性期MS患者<sup>51)</sup>においては、やはり幹細胞の移植などが必要になるのかも知れない。その際においても、多発する病変に非侵襲的に細胞を移植する方法論の確立など、まだまだ解決されなくてはならない課題が待ち受けている。引き続き髄鞘再生研究の進捗を見守りつつ、既存あるいは新たなDMDを駆使した個別化医療により、もはや髄鞘再生を必要とする患者がほとんどいなくなることを期待したい。

#### 4. さいごに

本稿を執筆する中で、「原因不明である」MSの原因に迫る論文が2本立て続けに発表された。1本は米軍に従事した1,000万人を上回る青年を20年間に渡り隔年で追跡した大規模なコホート研究であり、955名が従軍期間中にMSを発症したが、このうち発症前血清が解析できた801名のうちEpstein-Barrウイルス(EBV)陰性であったのは1例のみであり、EBVに対するセロコンバージョンはMS発症リスクを

32.4倍に高めると推計された<sup>52)</sup>。ほぼ同時期に発表されたもう1本の論文では、MS患者の発症時ないし再発時のB細胞受容体レパトアを解析し、約20~25%のMS患者においては、EBV転写因子であるEBNA1に対して抗体が作られ、それが分子擬態によりアストロサイトやオリゴデンドロサイトが発現しているGlialCAMにも交叉反応していることを突き止めた<sup>53)</sup>。前者の論文<sup>52)</sup>はScience誌に掲載されたが、奇遇にも約40年前、ウイルス感染説に基づいてMS患者にIFNβ1bが初めて投与され有効である可能性を示した論文<sup>5)</sup>が掲載されたのも同誌であった。

EBVワクチンによってMSが予防できる時代になるかは更なる研究が必要であろうが、近い将来MSという病気がポリオの如く過去のものになることを願って止まない。翻ってMSの治療史は、原因が不明であっても医学によって患者の予後は改善し得ることの証左であり、読者諸氏の神経難病研究において何某かの参考になることを期待し筆を置く。

備考:著者はtolebrutinibとremibrutinibのMSにおける臨床開発に関与していることを開示いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体  
中原 仁:講演料:アレクシオン、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、ノバルティス、バイオジェン、研究費・助成金などの総額:バイオジェン、奨学(奨励)寄付などの総額:エーザイ

#### 文 献

- 1) Skoog B, Runmarker B, Winblad S, et al. A representative cohort of patients with non-progressive multiple sclerosis at the age of normal life expectancy. *Brain* 2012;135:900-911.
- 2) Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:595-605.
- 3) Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain* 2018; 141:3482-3488.
- 4) Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552-568.
- 5) Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, et al. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 1981;214: 1026-1028.
- 6) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:655-661.
- 7) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- 8) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007;252:57-61.
- 9) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.

- 10) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- 11) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- 12) Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 1933;58:39-53.
- 13) Sriram S, Steiner I. Experimental allergic encephalomyelitis: a misleading model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2005;58:939-945.
- 14) Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971;1:242-248.
- 15) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63-66.
- 16) Selmaj K, Raine CS, Cross AH. Anti-tumor necrosis factor therapy abrogates autoimmune demyelination. *Ann Neurol* 1991;30:694-700.
- 17) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 1999;53:457-465.
- 18) Zamvil S, Nelson P, Trotter J, et al. T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination. *Nature* 1985;317:355-358.
- 19) Laterre EC, Callewaert A, Heremans JF, et al. Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology* 1970;20:982-990.
- 20) Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004;14:164-174.
- 21) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676-688.
- 22) Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-234.
- 23) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546-557.
- 24) Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020;9:1255-1274.
- 25) Huck C, Leppert D, Wegert V, et al. Low-dose subcutaneous anti-CD20 treatment depletes disease relevant B cell subsets and attenuates neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2019;14:709-719.
- 26) Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:353-363.
- 27) von Essen MR, Ammitzbøll C, Hansen RH, et al. Proinflammatory CD20+ T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 2019;142:120-132.
- 28) Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017;23:1757-1761.
- 29) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321:175-187.
- 30) Faissner S, Plemel JR, Gold R, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:905-922.
- 31) Thompson A, Ciccarelli O. Towards treating progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2020;16:589-590.
- 32) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263-1273.
- 33) Herranz E, Gianni C, Louapre C, et al. Neuroinflammatory component of gray matter pathology in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;80:776-790.
- 34) Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Exp Rev Clin Immunol* 2016;12:763-773.
- 35) Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast* 2020;5:123-133.
- 36) Dolgin E. BTK blockers make headway in multiple sclerosis. *Nat Biotechnol* 2021;39:3-5.
- 37) ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD, USA: U.S. National Library of Medicine; 2021 Sep 1. [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030311>
- 38) Biogen Investor Relations [Internet] Boston, MA, USA: Biogen; 2021 Jul 12. [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-andinnocare-announce-license-and-collaboration-agreement>
- 39) Compston A. Remyelination in multiple sclerosis: a challenge for therapy. The 1996 European Charcot Foundation Lecture. *Mult Scler* 1997;3:51-70.
- 40) Wolswijk G. Chronic stage multiple sclerosis lesions contain a relatively quiescent population of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 1998;18:601-609.
- 41) Nakahara J, Tan-Takeuchi K, Seiwa C, et al. Signaling via immunoglobulin Fc receptors induces oligodendrocyte precursor cell differentiation. *Dev Cell* 2003;4:841-852.
- 42) Mi S, Hu B, Hahm K, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2007;13:1228-1233.
- 43) Nakahara J, Kanekura K, Nawa M, et al. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2009;119:169-181.
- 44) Cadavid D, Balcer L, Galetta S, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised,

- placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:189-199.
- 45) Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:845-856.
- 46) Biogen press release. Biogen Reports Q3 2020 Results. October 21<sup>st</sup>, 2020.
- 47) Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:988-997.
- 48) Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol* 2021;268:30-44.
- 49) Klistorner A, Barnett M. Remyelination trials: are we expecting the unexpected? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1066.
- 50) Tanikawa M, Nakahara J, Hata J, et al. q-Space myelin map imaging for longitudinal analysis of demyelination and remyelination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2017;373:352-357.
- 51) Goldschmidt T, Antel J, König FB, et al. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology* 2009;72:1914-1921.
- 52) Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296-301.
- 53) Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022;603:321-327.

### Abstract

## History and prospects of multiple sclerosis treatment

Jin Nakahara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system of unknown etiology. Based on a hypothesis that MS is caused by certain viral infections, the efficacy of interferon  $\beta$  was examined in patients and it became the first disease-modifying drug (DMD) approximately 30 years ago. Through the series of research utilizing experimental autoimmune encephalomyelitis, many other DMDs were later developed. With emerging insights on limitation of the animal model, newer treatment strategies are being developed based on pathological findings from MS patients. In the current article, the history of MS treatment and its future prospects will be reviewed and discussed.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:517-523)

**Key words:** multiple sclerosis, treatment, disease-modifying drugs, history of treatment, prospects of treatment

---