

3D-double inversion recovery 法により明らかとなった日本人多発性硬化症における皮質病巣の意義と *HLA-DRB1*04:05* との関連

班員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 篠田紘司¹⁾、松下拓也¹⁾、中村優理¹⁾、眞崎勝久¹⁾、山崎亮¹⁾

研究要旨

今回われわれは、本邦 MS における 3D-double inversion recovery 法 MRI による皮質病巣の頻度、臨床的特徴、遺伝的背景との関連を検討した。2015年4月から2016年6月に当施設で頭部 MRI を撮影した MS 患者 92 名を対象とし、皮質病巣は皮質内病巣と白質皮質病巣に分類した。皮質病巣は MS 患者群の 39.1%、皮質内病巣は 26.1%、白質皮質病巣は 28.3%に認めた。皮質病巣を持つ MS 患者は、二次進行型の割合と Expanded Disability Severity Scale (EDSS)スコアが有意に高く、皮質病巣数は EDSS スコアと正に相関した。*HLA-DRB1*15:01* を持つ MS 患者は、皮質内病巣の頻度と数が有意に多い一方で、*HLA-DRB1*04:05* を持つ患者は皮質内病巣の頻度と数が少なかった。多変量解析では、*HLA-DRB1*04:05* のみが皮質内病巣の存在と有意に関連していた。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)では、病初期から高頻度に皮質病巣(Cortical lesions, CLs)が形成され、身体および認知機能障害に寄与することが、欧米白人を対象とした研究により明らかにされている¹⁾。頭部 MRI による 3D-double inversion recovery (3D-DIR)法が、その CLs 検出に重要な役割を果たしているが、同撮影法による日本人 MS 患者の検討は報告がない。また、私たちは日本人 MS 患者において、*HLA-DRB1*15:01* が疾患感受性を高め、脳白質病巣量を増やす一方、*HLA-DRB1*04:05* が MS 疾患感受性を高めるものの、臨床的重症度や脳白質病変量を軽減することを報告した²⁻⁴⁾。これらの遺伝的背景と CLs との関連は世界的に見ても未だ明らかではなかった。今回我々は、3D-DIR 法 MRI を用いて、日本人 MS 患者における CLs の頻度、

臨床的意義および遺伝的背景との関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

研究方法

2015年5月1日から2016年6月30日の期間に当施設で 3D-DIR 法を含む MRI を撮影した、抗 AQP4 抗体陰性の寛解期 MS 患者 92 名を対象とした。CLs は、皮質内病巣 (intracortical lesion, ICLs) と白質皮質病巣 (leukocortical lesion, LCLs) に分類して判定し、難病バンクより分譲された *HLA-DRB1* および *DPB1* 遺伝子型を含む臨床情報との関連を後方視的に解析した。

研究結果

日本人 MS 患者では全 CLs は 39.1%、ICLs は 26.1%、LCLs は 28.3%に認められた。CLs、ICLs、LCLs を有する群は、有さない群より二次進行型が多く、

Expanded Disability Status Scale (EDSS) による身体障害度が高度であった。CLs 数は EDSS スコア、罹病期間と正に相関していた。*HLA-DRB1*15:01* 保有者は非保有者と比較して ICLs の頻度と数が多く、*HLA-DRB1*04:05* 保有者ではこれらが逆に少なかった。多変量解析にて性別、発症年齢、罹病期間、EDSS、病型、*HLA-DRB1*15:01*、*HLA-DRB1*04:05* で補正すると、*HLA-DRB1*04:05* のみが ICLs の負の予測因子であった(Odds ratio 0.233)。

考察

本研究において、日本人 MS における CLs は、欧米白人 MS と同様に二次進行型 MS、疾患重症度と関連していた一方で、CLs の頻度と数は欧米白人の既報告と比較して明らかに低値であった。近年の直接比較検討でも、日本人 MS は欧米白人 MS と比較して障害度がより軽症で T2 白質病巣量が少ないことも報告されている^{5,6)}。このことから、日本人 MS で CLs が少ないことには、比較的軽症であること、T2 白質病巣が少なくことと共通した病態基盤が存在しているのではないかとわれわれは考えている。

また、本研究では日本人に多いものの欧米白人に稀な *HLA-DRB1*04:05* アリルが ICLs の少なさに関連していることが見出されているが、CLs における *HLA-DRB1* allele の関連は欧米でもほとんど検討されておらず、世界的に見ても貴重な知見と思われた。

結論

日本人 MS 患者の CLs は、欧米の既報告と比較して頻度と数が少ないが、

白人 MS 患者同様に臨床的障害度に強く関連する。さらに日本人では、*HLA-DRB1*04:05* は ICLs 出現に抑制的に作用する。

文献

- 1) Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 147–158.
- 2) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al. Association of the HLA-DRB1 alleles with characteristic MRI features of Asian multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1181–1190.
- 3) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2012; 7: e48592.
- 4) Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1*04:05* independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 239–250.
- 5) Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol*. 2015; 262: 831-836.
- 6) Nakamura Y, Altermatt A, Matsushita T, et al. Differences and Similarities in Brain MRI Features between Japanese and Caucasian Patients with Multiple Sclerosis and Their Impact on Disability Progression. Presented at PACTRIMS 2015. Seoul, South Korea, 19-21 November 2015. *Mult Scler* 2016; 22: 405.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし