

日本人多発性硬化症患者における JCV 感染の免疫遺伝学的背景因子調査成績

班 員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 中村優理¹⁾、渡邊充¹⁾、磯部紀子²⁾、迫田礼子¹⁾、松下拓也¹⁾

研究要旨

日本人多発性硬化症 (MS) では、フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症率が欧米と比較して高いことが問題となっている。今回われわれは、遺伝的背景が日本人 MS 患者でフィンゴリモド関連 PML 発症率が高いことと関連していると考え、日本人 MS のリスクである *HLA-DRB1*15:01* と **04:05* の JC polyomavirus (JCV) 感染に対する影響を明らかにした。*HLA-DRB1*15:01* あるいは *HLA-DRB1*15* を有する患者では、有さない患者と比較して有意に抗 JCV 抗体陽性率が低く、抗 JCV 抗体 index が低値だった。*HLA-DRB1*04:05* の有無では抗 JCV 抗体陽性率、抗 JCV 抗体 index に有意な差はなかったが、*HLA-DRB1*15* を有さない *HLA-DRB1*04* 保有者に限ると、非保有者と比較して抗 JCV 抗体陽性率が有意に高く、抗 JCV 抗体 index も高い傾向を示した。*HLA-DRB1*15:01* を保有する MS 患者は、JCV 感染に抵抗性を有し、*HLA-DRB1*04* を有する患者は JCV 感受性を有する可能性が示唆された。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬としてフィンゴリモドが広く使用されるようになったが、合併症として JC polyomavirus (JCV) による進行性多巣性白質脳症 (PML) が問題となっており、本邦でのフィンゴリモド使用下での PML 発症率は欧米よりも 10 倍程度高いと言われている[1]。欧州人 MS では、抗 JCV 抗体陰性者では陽性者より MS の遺伝的リスクである *HLA-DRB1*15 haplotype* (特に *HLA-DRB1*15:01*) が有意に多いことから、*HLA-DRB1*15* (*HLA-DRB1*15:01*) が JCV 感染に対し保護的に働いている可能性が示唆されている[2]。日本人 MS でも *HLA-DRB1*15:01* は MS リスクであるが、その割合は欧米白人よりも

低く、欧米の一般集団では稀な *HLA-DRB1*04:05* も MS 発症リスクであり[3]、欧州人とは MS リスクの遺伝的背景が異なる。この遺伝的背景の差が日本人 MS 患者でフィンゴリモド関連 PML 発症率が高いことと関連している可能性がある。今回、日本人 MS のリスクである *HLA-DRB1*15:01* と **04:05* の JCV 感染に対する影響を明らかにすることを目的とした。

研究方法

九州大学神経内科にて経過観察中の MS 患者で、2 step ELISA 法による血清 JCV 抗体の測定 (STRATIFY JCVTM DxSelectTM) と *HLA-DRB1* の genotyping を行い、各 *HLA-DRB1 allele* の保有の有無で血清抗 JCV 抗体陽性率と抗 JCV 抗体 index を比較した。

¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²⁾九州大学大学院医学研究院脳神経治療学

（倫理面への配慮）

九州大学の倫理委員会の承認を受けて研究を行った。

研究結果

74人のMS患者が研究に参加した。72%の患者がフィンゴリモドの使用歴を有していた。抗JCV抗体陽性率は68%で、抗JCV抗体陽性者は陰性者と比較して高齢であった（中央値43歳対36歳、 $p = 0.046$ ）。*HLA-DRB1*15:01*を有する患者では、有さない患者と比較して有意に抗JCV抗体陽性率が低く（42%対80%、 $p = 0.002$ ）抗JCV抗体indexも低値だった（中央値0.28対2.08、 $p = 0.008$ ）。*HLA-DRB1*15*でも、*HLA-DRB1*15:01*と同様に抗JCV抗体陽性率が低く（49%対83%、 $p = 0.003$ ）抗JCV抗体indexが低値だった（中央値0.39対2.29、 $p = 0.007$ ）。*HLA-DRB1*04:05*の有無ではJCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexに有意な差はなかったが、*HLA-DRB1*15*を有さない*HLA-DRB1*04*保有者に限ると、非保有者と比較して抗JCV抗体陽性率が有意に高く（91%対50%、 $p = 0.02$ ）、抗JCV抗体indexも高い傾向を示した（中央値2.32対0.44、 $p = 0.06$ ）。フィンゴリモド使用歴のある患者に限っても、同様の結果であった。また、フィンゴリモド使用歴のあるMS患者は抗JCV抗体価が高い傾向があった（中央値2.03対0.60、 $p = 0.06$ ）。*HLA-DRB1*15:01*は、年齢、性別、フィンゴリモド使用歴、*HLA-DRB1*04*で調整後も、抗JCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexと有意な関連を示した（ $p = 0.002$, $p = 0.02$ ）。

考察

*HLA-DRB1*15:01*を保有するMS患者は、血清抗JCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexともに低くJCV感染に抵抗性を有し、*HLA-DRB1*04*を有する患者はJCV感受性を有する可能性が示唆され

た。*HLA class II*サブタイプ間でJCV特異的CD4⁺T細胞の反応性が異なる可能性が示された。

結論

今回、*HLA-DRB1*15:01*を保有するMS患者は、JCV感染に抵抗性である一方、*HLA-DRB1*04*を有する患者はJCVに感受性を有する可能性が示唆された。日本人MSでフィンゴリモド関連PMLが多い一因として、日本人ではJCV抵抗性の*DRB1*15:01*の保有頻度が低く、JCV感受性の*HLA-DRB1*04*保有者が多いことが示唆された。日本人MS患者にPMLリスクを有する疾患修飾薬を選択する際は、遺伝的背景を踏まえる必要があると考えられる。

文献

- 1 多発性硬化症治験等支援グループ委員会 (2017):
<http://www.neuroimmunology.jp/jpn/news/20171010PML.pdf>
- 2 Sundqvist E, Buck D, Warnke C, et al. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004084.
- 3 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.

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