

日本人視神経脊髄炎関連疾患の全ゲノム関連解析結果報告：横断性脊髄炎リスク遺伝子の発見

班 員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 松下拓也¹⁾、眞崎勝久¹⁾、磯部紀子²⁾、佐藤眞也¹⁾、山本健³⁾、中村優理¹⁾、渡邊充¹⁾、末長敏彦⁴⁾、越智博文⁵⁾、三木哲郎⁵⁾、中辻裕司⁶⁾、望月秀樹⁷⁾、宮本勝一⁸⁾、楠進⁸⁾、田中正美⁹⁾、新野正明¹⁰⁾、菊地誠志¹⁰⁾、岡田和将¹¹⁾、辻貞俊¹²⁾、越智一秀¹³⁾、松本昌泰¹⁴⁾、清水文崇¹⁵⁾、神田隆¹⁵⁾、吉田一人¹⁶⁾、保前英希¹⁷⁾、久原真¹⁸⁾、下濱俊¹⁸⁾、深澤俊行¹⁹⁾

研究要旨

日本人視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の発症および臨床的特徴に関連する遺伝因子を検索した。203 例の NMOSD および 1,782 例の健常者の 656,304 の SNP を解析に利用した。また NMOSD 184 例、健常者 317 例において同定された 4 桁の *DRBP*・*DPB1* のアレルの関連を解析した。NMOSD の発症とゲノムワイド有意 ($p < 5.0 \times 10^{-8}$) に関連した領域は MHC 領域のみであった (*HLA-DRA*-*HLA-DRB5*, rs1964995, OR = 2.33, $p = 4.08 \times 10^{-11}$)。 *HLA-DRB1* については相加的モデルで *DRB1**08:02、16:02 が危険、09:01 が保護因子であり、*DPB1**15:01 が優性モデルで危険因子であった。MHC 領域外で多発性硬化症 (MS) 発症に関連する遺伝領域 110 のうち 3 つのみ NMOSD でも関連が見られ、背景病態の相違が示唆された。身体障害度指標 (EDSS) と *KCNMA1* 遺伝子の SNP に有意な関連が見られ (rs1516512, $p = 2.33 \times 10^{-8}$)、リスクアレル (A) と横断性脊髄炎の頻度には有意な関連が認められた ($p = 0.011$)。NMOSD 患者の脊髄組織では急性期病巣において AQP4、MOG と同様な *KACNMA1* の発現低下が認められた。NMOSD 患者の障害度に *KCNMA1* を介した K 排出障害の関連が考えられた。

研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) の遺伝性関連因子として HLA アレルの一部が報告されているが、MHC 領域外のゲノムワイドに関連している因子についてはまだ十分に知られておらず、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 関連遺伝因子とどの程度共有されているかも不明である。また、NMOSD の臨床的特徴と関連する遺伝因子については全く知られていない。

当研究では NMOSD とその臨床的特徴に関連する遺伝領域を明らかにし、MS 関連遺伝子との差異を明らかにする。

研究方法

日本人 NMOSD および健常者を対象に全ゲノム領域について SNP、および *HAL-DRBP*・*DPB1* について 4 桁のアレルをジェノタイプし、疾患との関連解析を行った。また臨床像として発症年齢、身体障害度 (EDSS)、IgG オリゴクローナルバンド、脊髄長大病変・横断性脊髄炎の有無、抗 aquaporin-4 抗体について SNP および *HLA-DRB1*・*DPB1* との関連を解析した。身体障害度と有意な関連が認められた遺伝因子 (*Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1: KCNMA1*) の免疫染色性について、コントロール 1 例 (筋ジストロフィー)、NMOSD 患者 3 例の剖検脊髄標本を用いて検討した。

(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。

所属：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、³⁾久留米大学医学部医学科医化学講座、⁴⁾天理よろづ相談所病院脳神経内科、⁵⁾愛媛大学老年・神経・総合診療内科学講座、⁶⁾富山大学附属病院脳神経内科、⁷⁾大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、⁸⁾近畿大学脳神経内科、⁹⁾京都民医連中央病院神経内科、¹⁰⁾北海道医療センター脳神経内科、¹¹⁾産業医科大学脳神経内科、¹²⁾国際医療福祉大学福岡保健医療学部、¹³⁾広島市立安佐市市民病院脳神経内科、¹⁴⁾広島大学脳神経内科、¹⁵⁾山口大学大学院医学系研究科神経内科学、¹⁶⁾旭川赤十字病院脳神経内科、¹⁷⁾帯広厚生病院脳神経内科、¹⁸⁾札幌医科大学医学部神経内科学、¹⁹⁾さっぽろ神経内科クリニック

研究結果

203 例の NMOSD および 1,782 例の健常者の 656,304 の SNP が解析に利用可能であった。抗 AQP4 抗体は 82.7%、脊髄長大病変は 72.8%、横断性脊髄炎は 46.2%で陽性であった。また *DRBP*・*DPB1* のアリルは NMOSD 184 例、健常者 317 例において同定された。

NMOSD の発症とゲノムワイド有意 ($p < 5.0 \times 10^{-8}$) に関連した領域は MHC 領域のみであった (*rs1964995*, $OR = 2.33$, $p = 4.08 \times 10^{-11}$)。 *HLA-DRB1* については相加的モデルで *DRB1*08:02*、*16:02* が危険、*09:01* が保護因子であり、*DPB1*15:01* が優性モデルで危険因子であった。

MHC 領域外で MS の発症に関連する遺伝子多型 (110 個の SNP)¹ のうち、108 の SNP が当研究で利用可能であり、そのうち 3 つ SNP のみが NMOSD と関連していた (*rs6677309* [*CD58*]、*rs1813375* [*EOMES-CMC1*]、*rs694739* [*PRDX5-CCDC88B*])。MS 関連遺伝子の集積スコア (MS genetic burden: MSGB) は健常者より NMOSD において有意に高かった ($p = 0.0095$)。

臨床的特徴との関連では身体障害度 (EDSS) と *KCNMA1* 遺伝子の SNP に有意な関連が見られた (*rs1516512*, $p = 2.33 \times 10^{-8}$)。また身体障害度と関連するリスクアリル (A) と横断性脊髄炎の頻度には有意な関連が認められた ($p = 0.011$)。

コントロール症例脊髄の中心灰白質では *KCNMA1* は neuropil pattern の染色性を示し白質では血管周囲やグリアリミタンスに染色性が見られ、アストロサイト足突起での発現が示唆された。3 例の NMOSD 脊髄標本では急性期病巣で AQP4、MOG と同様に *KCNMA1* の発現低下が認められ、*KCNMA1* の発現が保たれている領域では MOG の発現が維持されており、*KCNMA1* の脱髄に対する保護的作用が示唆された。

考察

NMOSD 発症に有意に関連する遺伝領域は MHC 領域に限られ、これまでの報告^{2,3}に加えて *DRB1*08:02* が発症危険因子として新たに見出された。MS の MHC 領域外関連遺伝子

とのリスクの共有はほとんど見られず、両疾患発症の背景機序は異なると考えられた。

KCNMA1 は Ca^{2+} 依存性 K^+ 排出チャネルであり K^+ の血管や髄腔への排出に関わるとされる。EDSS との関連が確認された *KCNMA1* の SNP はヒト培養線維芽細胞において *KCNMA1* の発現と関連しており、リスクアリルの保有とともに発現が低下する。⁴ 髄鞘で細胞外に排出された K^+ のクリアランスが障害されることにより脱髄が増悪する機序が考えられた。

結論

日本人 NMOSD では MHC 領域に最も強い遺伝的関連が認められ、HLA の影響と考えられた。MS リスク遺伝子との共有は限定的であった。*KCNMA1* 多型と身体障害度には有意な関連があり、そのリスクアリルは横断性脊髄炎と関連していた。NMOSD の脊髄標本では急性期病巣において *KCNMA1* の発現は低下しており、*KCNMA1* の発現の脊髄障害に対する保護的な作用が示唆された。

文献

1. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45:1353-1360.
2. Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, et al. Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens.* 2009;73:171-176.
3. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:29-34.
4. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project.

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