

多発性硬化症、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、中枢末梢連合脱髄症、  
自己免疫性脳炎 の治療反応性・予後規定因子の解析

研究分担者 山村 隆 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
特任研究部長

共同研究者 須田 互、服部正平 理化学研究所マイクロバイオーム研究チーム  
三宅幸子 順天堂大学免疫学教室

## 研究要旨

多発性硬化症（MS）の複数の臨床病型における腸内細菌叢の比較を行い、治療に対する反応性が良好である再発・寛解型MSと比較して、難治性である二次進行型MSでは、腸内細菌叢および腸内環境が有意に変化していることを明らかにした。再発・寛解型では酪酸やプロピオン酸の産生能力の顕著な低下が特徴であったのに対し、二次進行型ではDNA修復（ミスマッチ修復機能）の亢進や過剰な酸化ストレスが特徴的であった。酸化ストレスは神経系の慢性炎症病態を悪化させることが報告されており、二次進行型MSで確認された腸管内酸化ストレスの亢進は、病態の進行・増悪を促進する重要な要因である可能性が推測される。その他にも、MSの重症度と関連する細菌などに関する数多くの新たな知見が得られた。

### A. 研究目的

多発性硬化症（MS）患者の多くは、症状の悪化と改善を繰り返す再発寛解型MS（RRMS）として発症するが、一部の患者は神経障害が改善することなく悪化し続けていく二次進行型MS（SPMS）へと移行する。腸内細菌が治療反応性であるRRMSの病態において重要な役割を果たしている可能性はこれまでに示されているが、難治性であるSPMSとの関連については明らかにされていない。SPMS患者における腸内細菌叢の特徴を明らかにすることを目的に本研究を行った。

### B. 研究方法

RRMS患者62名、SPMS患者15名の糞便検体を対象に16SrRNA遺伝子解析、全メタゲノム解析を行った。さらにRRMS患者12名、SPMS患者9名、健常者8名の糞便検体を用いて硫黄化合物メタボローム解析を行った。

#### （倫理面への配慮）

本研究はヒト糞便検体を用いた医学系研究であるため、「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」によって定められた法律・指針・規定を遵守している。被験者として協力してもらう際には必ず、研究目的や利用方法などについて研究者から十分な説明を行い、書面での同意を得ている。

### C. 研究結果

種レベルの菌組成解析の結果、RRMS群と比較してSPMS群では10菌種が有意に増加し、4菌種が有

意に減少していた。次に計77名のMS患者を対象に、これらの14菌種の相対頻度と臨床重症度スコア（EDSSスコア）との相関を調べたところ、5菌種において相対頻度とEDSSスコアとの間に有意な相関を認めた。最も強い正の相関を認めた菌種は*Hungateella hathewayi*であり（ $p=0.003$ ）、最も強い負の相関を示した菌種は*Faecalibacterium prausnitzii*であった（ $p=0.0005$ ）。一方で全メタゲノム解析に基づく細菌代謝機能解析では、SPMS群において細菌DNAの損傷に関わるミスマッチ修復機構が亢進していた。さらにDNA損傷の原因を探る目的に行った硫黄化合物メタボローム解析において、酸化ストレスの定量化指標である硫黄化合物のポリスルフィド化の程度が健常者群と比較してSPMS群で有意に増加していた（ $p=0.02$ ）。

### D. 考察

*H. hathewayi*はTh17細胞の、*F. prausnitzii*は制御性T細胞の誘導候補菌として報告されており、臨床重症度の悪化に伴うこれらの菌種の変動は、MS病態の進展に関連している可能性がある。さらに機能解析で明らかとなったSPMS群における腸管内酸化ストレスの上昇は、脳腸相関を介してSPMS病態を促進している可能性がある。

### E. 結論

MSの病態進展に関連し得る腸内細菌叢の特徴を明らかにした。腸内細菌はSPMS患者の有望な治療標的となる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takewaki, D., Suda, W., Sato, W., Takayasu, L., Kumar, N., Kimura, K., ... & Yamamura, T. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(36), 22402-22412.2, 2020

2) Takewaki, D., & Yamamura, T. Gut Microbiome Dysbiosis Shapes Disease Course in the Different Stages of Multiple Sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 20 January 2021 <https://doi.org/10.1111/cen3.12631>

### 2. 学会発表

1) 発表者氏名. 発表タイトル. 学会名. 開催年月日.開催場所

1) Takewaki D, Suda W, Sato W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. ALTERATIONS OF THE ECOLOGY AND FUNCTION OF THE GUT MICROBIOMES IN DIFFERENT STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS. 2<sup>nd</sup> Meeting on Microbiome of Cold Spring Harbor Laboratory. 20 October 2020; Virtual

2) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis. FOCIS 2020. 30 October 2020; Virtual

3) Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Ecological and Functional Alterations of the Gut Microbiome in Different Stages of Multiple Sclerosis. MS Virtual 2020; 8<sup>th</sup> Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 11 September 2020; Virtual

4) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. ACTRIMS FORUM 2021. 26 February 2021; Virtual

5) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of MS. 第 61 回日本神経学会学術大会. 2020 年 9 月 2 日. 岡山

6) 竹脇大貴, 須田互, 佐藤和貴郎, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平,

山村隆. Alterations of the gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis. 第 48 回日本臨床免疫学会. 2020 年 10 月 15 日. Virtual

7) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of MS. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 2020 年 10 月 1 日. Virtual

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特願 2019-155910

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法、並びに診断用バイオマーカー

出願人：国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター, 順天堂大学, 理化学研究所