

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症に対する髄鞘特異的イメージングによる個別化医療の検討

研究分担者 中原 仁 慶應義塾大学医学部内科学（神経）教授

研究要旨

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）においては、その診断および治療経過観察にMRI検査が頻用されているが、現行のMRI撮像法は髄鞘特異性を欠き、しかるにMRI所見と臨床的重症度の乖離

（clinico-radiological paradox）がしばしば生じることが知られており、このことが個別化医療にMRIを用いる上での課題として認識されていた。本研究では髄鞘特異的イメージングであるq-Space Myelin Map（qMM法）を用いて、この課題を克服することを目指している。本研究期間に行った検討では、MS患者における病変部以外の白質（いわゆるnormal-appearing white matter; NAWM）のqMMによって算出された、当該部位の「髄鞘量」を示すNLD（normalized leptokurtic diffusion）値が、患者の身体障害や高次脳機能障害と相関することを見出した。すなわちNAWMのNLD値が個別化医療に向けたMRIバイオマーカーとなり得ることを示している。

A. 研究目的

現時点でMSには根治的治療法が存在せず、しかるに本邦ではこれまでに八種類承認されている病態修飾薬を使いこなし、患者の長期予後を改善させる努力が続けられている。他方、MSは病理病態にダイバシティがあるため、選択した病態修飾薬が最適か否かを慎重に見定める個別化医療を実践する必要がある。本研究では髄鞘特異的イメージングであるqMMがこの用途で用いることが可能か検証した。

B. 研究方法

2012年1月から2022年12月までに慶應義塾大学病院を受診したMS患者のうち、文書による説明に対して同意が得られた患者101名について、撮影されたqMM及び臨床データの解析と検討を行った。

本研究期間においては、特にNAWMの白質に焦点を当てて、そのNLD値と、身体障害度（EDSS; expanded disability status scale）及び高次脳機能障害度（PST; processing speed test）の値における相関を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部・病院の倫理委員会の受審（審査番号20110364）を経て、適切な文書による説明、および文書による同意取得を経て、実施された。

C. 研究結果

NAWM全体のNLD値が低いほど、EDSS値及びPST値は高くなる相関が確認された（ $p<0.0001$ ）。さらに脳梁のみのNLD値でもこの相関は維持されていた（ $p<0.0001$ ）。いずれのNLD値も進行型MSでは、再発寛解型MSよりも有意に低下していた。

D. 考察

MSは炎症性脱髄を主体とする病態であり、MRIで描出されるT2病変（いわゆる「脱髄病変」と呼称されているもの）にその注目が集まりがちである。しかしながら今回の結果は、一見正常に見える、NAWMにおいても、MSの病理は及んでいることが示された。すなわちT2病変はMS病態の「氷山の一角」に過ぎず、しかるにNAWMのNLD値を測ることで、中枢神経系全体におけるMS病理を推し量ることができるものと考えられる。

E. 結論

NAWMのNLD値はMSの進行に相関して低下する可能性が示唆された。この結果は脳梁に限っても相関が確認され、脳梁のNLD値はMSにおける個別化医療を展開する上で、重要なMRIバイオマーカーになる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Motegi H, Kufukihara K, Kitagawa S, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Non-lesional white matter changes depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 456:122851, 2024.

2. 学会発表

1) Motegi H, Kufukihara K, Sekiguchi K, Kitagawa S, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Nakahara J. Myelin density in normal-appearing white matter in measurements by q-space diffusional MRI correlates with

clinical disability in multiple sclerosis.

AAN2023. April 22-27, 2023. Boston, U.S.A.

2) Motegi H, Kitagawa S, Kufukihara K, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Myelin abnormalities in normal-appearing white matter depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. MS Milan 2023. October 11-13, 2023. Milan, Italy.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし