

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多発性硬化症生体試料バンクを活用したアジア人特有の遺伝環境因子探索による病態解明
2. 研究開発代表者： 氏名 吉良 潤一（国立大学法人九州大学医学研究院神経内科学・教授）
3. 研究開発の成果

(1) 多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の MS バンクへの登録

MS/NMO 生体試料バンク研究では、各分担研究者施設の倫理委員会承認を受け、全国規模の試料収集の実施体制を検証した上で、MS/NMO 生体試料収集を開始し、平成 28 年 3 月時点で医薬基盤研究所に 536 検体の生体試料を収集した。前向きに収集する臨床情報を確定し、年に 1 回更新することを班員会議で決定し、基盤研に提供した生体試料に連携可能な形での臨床情報については現在 431 名について基盤研に登録を行った。これにより生体試料と臨床情報が連携可能匿名化された MS/NMO 生体試料バンクの全国体制を初年度に構築できた。このような公的な MS/NMO 生体試料バンクはアジアでは初である。

(2) 遺伝子関連解析

生体試料を活用した大規模研究では、コピー数多型の全ゲノム関連解析により T 細胞受容体 α 鎖の欠失型 CNV が MS の、 γ 鎖の欠失型 CNV が MS と NMO で発症リスクを 40 倍以上高めることを見出し、Ann Neurol 誌に 2015 年に報告した。MS/NMO の全ゲノム関連解析により日本人 MS および NMO でも欧米白人と遺伝的リスクを共有しているが、gene-ontology 解析では日本人 MS ではイオンチャネル分子群、NMO では接着分子群が独自のリスク遺伝子であることを発見した。MS の障害度の進行との全ゲノム連鎖解析を行った結果、リポ蛋白(a)、レプチン遺伝子に位置する SNP と比較的強い関連がみられた。リポ蛋白(a)については血清中濃度を 180 例で測定し、SNP 多型との関連を明らかにした。MS 発症者と非発症者対照者からなる一卵性双生児 2 組 4 名における全ゲノムシーケンスの比較では retroelement の挿入部位の相違を検討し preliminary であるが、患者群のみで挿入が予想される部位が抽出された。

(3) 環境因子調査

北海道と九州の MS の解析により、両者で共通してビタミン D が二次性進行型 MS で低下し、障害進行の重要なリスクとなっていることを見出した。日本南北での臨床像の比較により、HLA-DRB1*04:05 が髄液 IgG 所見や重症度と関連しているとともに、HLA とは独立した地誌的な影響が存在することを明らかにした。

(4) バイオマーカー探索

患者末梢血 T 細胞機能評価では fingolimod 使用下における central memory T 細胞の割合が高いことが再発と関連していることを明らかにした。

(5) 動物・細胞モデル作成

日本人 MS に関連した遺伝領域の一つである ZBTB20 についてヒト単球系での炎症性サイトカイン発現への影響について測定を開始した。私たちが初めて報告した MS の疾患抵抗性遺伝子 NOTCH4 が langerin 陽性の樹状細胞でのみ発現し、NOTCH4 ノックアウトマウスでは EAE が重症化することを発見した。これは NOTCH4 が重要な免疫制御分子であることを意味する。