

## 多発性硬化症における遺伝的要因

磯部, 紀子  
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野

<https://doi.org/10.15017/4742146>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 112 (3), pp.171-175, 2021-09-25. Fukuoka Medical Association  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 多発性硬化症における遺伝的要因

九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野

磯 部 紀 子

#### はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) は、中枢神経系の自己免疫性疾患であり、主に 20 代～40 代の女性に多く発症する。病理学的には、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの脱落 (脱髄) が特徴であるが、症例により多様なパターンの脱髄を呈する。MS の発症には、遺伝的要因と環境要因、それ以外の要因とが複雑に絡み合っており、MS は、多因子疾患とされる。遺伝的要因では、古くより第 6 番染色体上の MHC 領域が MS の発症に最も大きく寄与していることが知られてきた。ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) の発展により、MHC 領域以外においても多くの遺伝子領域が発症に関わっていることが明らかになってきた。さらに、GWAS の結果を活用して、各人の発症リスクをスコア化する仕組みもつくられている。また、MS の発症に関わる遺伝的要因の他、疾患の重症度や経過といった表現型 (phenotype) に、遺伝的要因がどのように関わっているかについての研究も活発に行われている。

本稿では、MS の特徴について疫学も含め紹介した後、発症と表現型に関わる遺伝的要因について概説する。

#### 1. 多発性硬化症 (MS)

MS は、中枢神経系の自己免疫性疾患であり、中枢神経において、神経軸索を取り巻く髄鞘を構成するオリゴデンドロサイトの髄鞘蛋白に対する自己免疫により発症すると考えられている。頭部 MRI 画像では、大脳深部側脳室周囲に側脳室の壁に接して垂直方向に伸びる卵円形の脱髄巣が特徴的であるが、その他大脳皮質内や、皮質直下、テント下など多彩な病変を呈することが知られている (図 1)。主に、20～40 代の女性に多く発症する一方、男性患者では女性患者より重症化しやすいことも知られている<sup>1)2)</sup>。MS の有病率は世界的に増えており、特に女性患者の増加が著しい<sup>3)</sup>。臨床病型には 4 つのタイプが知られている (図 1)。再発と寛解を繰り返す再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS ; RRMS) が約 85% 程度と最も多く、5～15% 程度は、発症時から明確な再発を伴わず緩徐に進行し、障害度が蓄積する一次性進行型 MS (primary progressive MS ; PPMS) の病型を取る。RRMS のうち、一部の症例では、発症から 10 年以上の期間を経て、再発に寄らない進行をきたし、それらは二次性進行型 MS (secondary progressive MS ; SPMS) という。昨今、再発や病態進行を高度に抑制する疾患修飾薬 (disease modifying drugs ; DMD) が多数使用できるようになり (総説執筆時点で 8 種類)、RRMS から SPMS へ移行する割合は大幅に減少している。具体的には、MS の自然経過においては、発症から 20 年の間に 6～8 割の症例が SPMS に移行していたが<sup>4)</sup>、2016 年に発表された米国のコホートデータでは発症から中央値 16.8 年間に SPMS に移行する割合は 2 割を切るようになっている (中央値 18.1%)<sup>5)</sup>。4 つの病型のうち残る 1 つは進行性再発性 MS (progressive relapsing MS ; PRMS) であるが、実臨床で診断する機会はあまりない。

---

Corresponding author : Noriko ISOBE

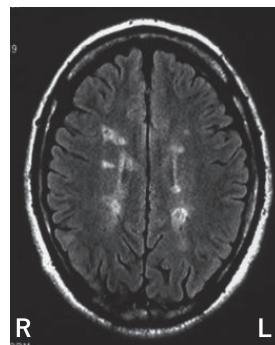
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

Tel : +81-92-642-5340 Fax : +81-92-642-5352

E-mail : isobe.noriko.342@m.kyushu-u.ac.jp

## 頭部MRI画像 (FLAIR)

側脳室周囲に接し側脳室壁から垂直に伸びる卵円形のT2延長域 (脱髄巣)



## 臨床経過による分類

再発寛解型 (Relapsing-remitting)

二次性進行型 (Secondary progressive)

一次性進行型 (Primary progressive)

進行性再発型 (Progressive relapsing)

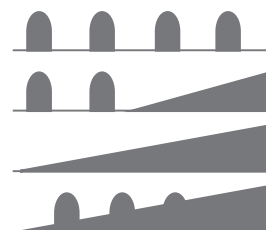


図1 多発性硬化症 (MS) に典型的な MRI 画像と、4つの臨床病型

MSの発症には、環境要因や次章で述べる遺伝的要因、その他の要因が挙げられる。環境要因としては、日照時間不足、ビタミンD欠乏、EBV感染、喫煙等が関連している。特に、喫煙は発症のリスク要因であり、かつ、RRMSからより重篤なSPMSへの早期移行にも関与しており<sup>6)</sup>、MSを発症した後であっても禁煙を徹底する必要がある。

## 2. MSの発症に関与する遺伝的要因

MSの発症に遺伝子が関わっていることは、家系を用いた研究により見出された。家族内に一人患者がいた場合、もう一人が一生の間に病気を発症する確率を、MS患者と一卵性双生児の関係にあるもの、兄弟、親子、叔父叔母、養子、などとMS患者と遺伝的一致率の異なるものそれぞれについて生涯家族内再発率 (lifetime recurrence risk estimates) が算出された。結果、MS患者と一卵性双生児の関係にあるものでは、30%程度、兄弟では5%前後、養子では1%程度と遺伝的一致率が低くなるほど生涯家族内再発率が小さかった<sup>7)</sup>。このことから、遺伝的要因がMSの発症に関わっていることが示された。さらに、メンデル遺伝形式を取らないことから、単一遺伝子疾患ではなく、多遺伝子が発症に関与する polygenic disease であると考えられた。MSの発症に関わる遺伝子領域のうち、最も強く関連しているのは主要組織適合抗原複合体 (MHC) 領域である。特に、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) クラスII領域に位置する *HLA-DRB1\*15:01* アリルが世界的に最大のリスクアリルである<sup>8)</sup>。その一方、イタリアのサルディニア島の集団や日本人を含むアジア人種、アフリカ系アメリカ人のMSにおいては、*HLA-DRB1\*04:05* も発症リスクに寄与している<sup>9)</sup>。概ね、HLAクラスII領域のアリルはMSの発症にリスク因子として作用し、*HLA-A\*02:01* や *HLA-B\*44:02* などのクラスIアリルは保護的に作用していることが知られている。一方で、アジア人種やアフリカ系アメリカ人種では、クラスIIアリルの *HLA-DRB1\*09:01* がわずかながら保護的な関連を有する。

2000年代始めより全ゲノム上に位置する一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) を用いた関連解析であるGWASが広く行われるようになり、MSにおいても、国際的なゲノム解析を目的とするコンソーシアムである、International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) が組織された。そして、2007年には初の大規模なGWASの結果が発表された<sup>10)</sup>。既知の第6番染色体上のMHC領域に最も高い関連性を示すシグナルを認めたが、その他に、関連が示唆される候補領域として、*IL2R* 遺伝子や

*IL7R* 遺伝子領域など複数箇所が挙げられた。それらの遺伝子領域はその後、より検出力を上げるためにサンプル数を増やして実施された GWAS やそのメタアナリシスにおいて繰り返し関連が指摘され、確立した MS 発症リスク関連遺伝子領域として確認された。ここ最近では、MS 患者 4.7 万人、健常者 6.8 万人規模でのメタアナリシスにおいて、非 MHC 領域において合計 200 か所の遺伝子領域が MS の発症に関わり、MHC 領域においても 32 個のシグナルが同定され、そして、新たに性染色体から初めて X 染色体上の 1 領域が MS の発症リスクに寄与していることが見いだされた。これまでの大規模な関連解析により、MS 発症への遺伝的リスクのうち、およそ 20% 程度が MHC 領域の変異によって説明され、約 30% 弱 (28% 程度) が、非 MHC 領域の変異によって説明される状態に至っている<sup>11)</sup>。逆に、残る半分の遺伝的要因は未だ同定されていない状況である。未同定の因子として想定されているものとして、遺伝的要因どうしの相互作用の他、遺伝的要因と環境要因との相互作用、あるいは、現在の手法では同定できない、より出現頻度の低い変異 (rare variant) の影響などが挙げられ、様々な要因が複雑に関与している可能性がある<sup>12)</sup>。

### 3. MS の表現型に関する遺伝的要因

遺伝的解析は、主に疾患の発症リスクについて実施されることが多いが、その一方で、MS の重症度や発症年齢といった、疾患の表現型 (phenotype) に影響を与える遺伝的要因を同定する試みも多数行われている。

MS における世界的な発症リスク因子である *HLA-DRB1\*15:01* については、本アレルを有すると、発症年齢が若く、脳容積の萎縮が顕著で、髄液中のオリゴクローナル IgG バンドが陽性である割合が高いことが示された<sup>13)14)</sup>。その一方で、MS の発症に保護的に作用する *HLA-B\*44* については、このアレルを有するほど脳実質の萎縮が乏しく、MRI における T2 延長病変容積が少ないことが示された<sup>15)</sup>。すなわち、発症に対しリスク、あるいは、保護的因子として作用する遺伝的要因が、特定の表現型に対し、それぞれ、より重篤化、あるいは、軽症化に関与している可能性を表している。

筆者らは、GWAS で得られた MS の発症リスクに関連する遺伝子領域をタグ付けする SNP を用い、各人がどの程度 MS へのなりやすさに関する遺伝的リスクを有しているのかその凝集度を算出する仕組みである、genetic burden (GB) を考案した。これは、MS の発症に関わる遺伝子領域それぞれについて、当該リスク関連 SNP のリスク関連アレルを何個持っているか (0 個か 1 個か 2 個) という数値に、当該リスク関連アレルの発症への寄与度 (オッズ比の対数をとったもの、effect size とも言う) を掛け合わせたものを算出し、それぞれの遺伝子領域ごとに算出したその数値の総和を指す。非 MHC 領域より MS の発症に関わる合計 200 か所の遺伝子領域をタグ付けする SNP を用いて遺伝的リスクの凝集度を算出した MSGB や、MHC 領域内の MS リスク関連シグナルから算出した HLAGB を用い、それらのスコアと疾患表現型との関連解析 (genotype-phenotype correlation) を行った。結果、MSGB, HLAGB 共に、MS 患者で健常者よりも高値である一方、MS の病型、すなわち、再発型 (RRMS) か、あるいは、進行型 (SPMS/PPMS) か、による MSGB スコアの違いは認めなかった<sup>16)</sup>。また、多重ロジスティック解析の結果、女性の再発寛解型 MS 患者において、HLAGB スコアが高いほど、MS の発症年齢が低く、頭部 MRI 画像における大脳深部灰白質領域の容積がより萎縮していた。このことから、我々の研究においても、MS の発症リスクに関わる遺伝的要因が一部の疾患表現型にも影響を与えている可能性が示された。

### おわりに

MS を取り巻く治療の現状はここ 10 年で大幅に変化した。世界的なリアルワールドデータによる解析により、疾患活動性を早期に抑えることが長期的な予後の改善に大きく寄与することが分かってきている。このことから、診断早期に適切な疾患修飾薬をできるだけ早く導入し、積極的に brain health を守る取り組みが世界的に展開されている。その中で、遺伝的要因を含め、疾患の重症化に関わる要因を広く同定することで、患者それぞれの病態に則した、より良い長期予後の獲得に寄与することが期待される。

## 参 考 文 献

- 1) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T and Adeleine P : Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 343 : 1430-1438, 2000.
- 2) Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, Girard M, Grand'Maison F, Hupperts R, Grammond P, Oreja-Guevara C, Petersen T, Bergamaschi R, Giuliani G, Barnett M, van Pesch V, Amato MP, Iuliano G, Fiol M, Slee M, Verheul F, Cristiano E, Fernandez-Bolanos R, Saladino ML, Rio ME, Cabrera-Gomez J, Butzkueven H, van Munster E, Den Braber-Moerland L, La Spitaleri D, Lugaresi A, Shaygannejad V, Gray O, Deri N, Alroughani R and Lechner-Scott J. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS One.* 10 : e0122686, 2015.
- 3) Harbo HF, Gold R and Tintore M : Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 6 : 237-248, 2013.
- 4) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J and Ebers GC : The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology.* 112 (Pt 1) : 133-146, 1989.
- 5) University of California SFMSET, Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green A, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizée A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG and Hauser SL : Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol.* 80 : 499-510, 2016.
- 6) Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M and Hillert J : Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* 72 : 1117-1123, 2015.
- 7) Compston A and Coles A : Multiple sclerosis. *Lancet.* 359 : 1221-1231, 2002.
- 8) Baranzini SE and Oksenberg JR : The Genetics of Multiple Sclerosis : From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet.* 33 : 960-970, 2017.
- 9) Isobe N and Oksenberg JR : Genetic studies of multiple sclerosis and neuromyelitis optica : Current status in European, African American and Asian populations. *Clin Exp Neuroimmunol.* 5 : 61-68, 2014.
- 10) Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, de Bakker PI, Gabriel SB, Mirel DB, Ivinson AJ, Pericak-Vance MA, Gregory SG, Rioux JD, McCauley JL, Haines JL, Barcellos LF, Cree B, Oksenberg JR and Hauser SL : Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 357 : 851-862, 2007.
- 11) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium : Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science.* 365 : eaav7188, 2019.
- 12) Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR and Lander ES : The mystery of missing heritability : Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109 : 1193-1198, 2012.
- 13) Smestad C, Brynedal B, Jonasdottir G, Lorentzen AR, Masterman T, Akesson E, Spurkland A, Lie BA, Palmgren J, Celius EG, Hillert J and Harbo HF : The impact of HLA-A and -DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 14 : 835-840, 2007.
- 14) Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL and Pelletier D : Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis : the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 72 : 800-805, 2009.
- 15) Healy BC, Liguori M, Tran D, Chitnis T, Glanz B, Wolfish C, Gauthier S, Buckle G, Houtchens M, Stazzone L, Khoury S, Hartzmann R, Fernandez-Vina M, Hafler DA, Weiner HL, Guttman CR and De Jager PL : HLA B\*44 : protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology.* 75 : 634-640, 2010.
- 16) Isobe N, Keshavan A, Gourraud PA, Zhu AH, Datta E, Schlaeager R, Caillier SJ, Santaniello A, Lizée A, Himmelstein DS, Baranzini SE, Hollenbach J, Cree BA, Hauser SL, Oksenberg JR and Henry RG : Association of HLA genetic risk burden with disease phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 73 : 795-802, 2016.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している。)

## Genetic Factors Associated with Multiple Sclerosis

Noriko ISOBE

*Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan*

### Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of central nervous system. It mainly affects women in their twenties to forties. MS is one of complex diseases that both genetic and environmental factors contribute for the pathogenesis. Recent international collaborative study revealed more than 200 genetic variants derived from both the major histocompatibility complex (MHC) region and multiple non-MHC regions as well as various environmental factors. Cumulative statistics have been often developed to return genetic data to each individual and describe the patterns how much genetic factors accumulate into a single score. So far the genetic risk accumulation will not predict the susceptibility for MS precisely but such strategy is to be developed in the near future.

**Key words** : multiple sclerosis, HLA, SNP, personalized medicine

### 著者プロフィール

磯部 紀子 (いそべ のりこ)

九州大学教授 (大学院医学研究院神経内科学), 医学博士.

- ◆**略歴** 1978年佐賀県に生まれる。2003年九州大学医学部医学科卒業。2010年同大学院早期修了。2010年10月～2017年3月米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経内科学教室研究留学。2017年九州大学大学院医学研究院脳神経治療学准教授, 2020年同大学院医学研究院神経内科学特任准教授。2021年3月より現職。
- ◆**研究テーマと抱負** 多発性硬化症を中心とする中枢神経系自己免疫性疾患における発症や表現型に寄与する遺伝的・環境要因の解明に従事。患者の背景因子やバイオマーカーによる個別化医療の実現を目指す。
- ◆**趣味** 旅行