

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07464

研究課題名（和文）中枢神経系自己免疫性疾患における性染色体とHLAの相互的な病態寄与機構の解明

研究課題名（英文）Identification of interaction between sex chromosomes and HLA in central nervous system autoimmune diseases

研究代表者

磯部 紀子（Isobe, Noriko）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：60452752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：多発性硬化症（MS）の発症リスクに関するこれまでのゲノム研究により、2019年に初めてX染色体上の一塩基多型（SNP）がリスク関連SNPとして同定された。しかし、日本人MSにおける同遺伝子領域の関与は不明であり、本研究で検討した。X染色体上のSNPrs2807267について、日本人コホートにおいて関連解析を行った。結果、女性においては明らかな関連はなかったが、男性において、TアレルはMSに対しリスク方向に関連していた。

以上より欧米白人においてMSとの関連を有したX染色体上のSNPは、日本人においても男性で関連していた。本遺伝子領域がMS発症頻度の性差を説明しうるか等今後の検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本人コホートにおいて欧米白人コホートで同定されていたX染色体上のMS発症関連遺伝子領域の関連性について再現性を確認した初めての研究であり、かつ、発症に性差のあるMSにおいて性別による関連性の違いを見出した点においても興味深く、学術的意義がある。その他の性差を有する自己免疫性疾患やその他の疾患についても広く関連する事象であるか等検討する契機ともなり、社会的意義もあると考える。

研究成果の概要（英文）：Genetic studies conducted in the field of multiple sclerosis (MS) identified the association of a single nucleotide polymorphism (SNP) on X chromosome, locating close to the CD40LG gene. This study aimed to identify the association of the SNP in our Japanese cohort. We revealed that, although the SNP was not associated with MS susceptibility in female, it was associated with MS susceptibility in men with statistical significance. This study in Japanese case-control cohort replicated the association of the MS-associated SNP found in Northern European population. The functional rationale why the association was only replicated in men is to be studied further in future.

研究分野：神経免疫学

キーワード：多発性硬化症 疾患感受性遺伝子 HLA

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (**multiple sclerosis; MS**) は中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄性疾患である。一般に **20~40** 代の女性に多く発症し、その発症には遺伝的要因、環境的要因等複数の要因が関与し、**MS** は多因子疾患である。古くより、**MS** 発症に関わる遺伝的要因として、第 **6** 番染色体短腕上に位置する主要組織適合性複合体 (**major histocompatibility complex; MHC**) 領域の関与が知られており、代表的なアレルとしては、**HLA-DRB1*15:01**、**HLA-DRB1*03:01** の他、日本人 **MS** では **HLA-DRB1*04:05** もリスク方向に関連していることが報告されている¹⁾。**MS** の発症リスクに関わる遺伝的要因、特に、既知の **MHC** 領域以外の関与を解明するため、これまで多くのゲノムワイド関連解析とそのメタ解析が実施されてきた。それまで解析の困難さにより、ゲノム解析の対象は常染色体上の一塩基多型 (**single nucleotide polymorphism; SNP**) に限られることが多かった。しかし、解析手法やソフトウェアの発展に伴い、性染色体上の **SNP** も解析可能となり、**2019** 年に **International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC)** から発表された成果において、**200** 以上の常染色体上の遺伝子領域に加え、初めて **X** 染色体上の **SNP** がリスクをタグ付けする **SNP** として同定された²⁾。しかし、日本人 **MS** における同遺伝子領域の関与は明らかになっておらず、その意義も不明であった。

2. 研究の目的

本研究では日本人 **MS** において、欧米白人コホートにおける **X** 染色体上の **MS** 関連遺伝子領域の関連性について明らかにする。関連性を有する際には、**MS** の表現型パラメータとの間に関連を有するのかが検証する。また既知の **MS** 発症リスクと関わる主な **HLA** アレルとの間に何らかの関連がありうるのかが検討し明らかにする。

3. 研究の方法

IMSGC からの既報で欧米白人 **MS** との関連が同定された、**X** 染色体上の **SNP**、**rs2807267** について、日本人 **MS** **117** 例、健常者 **179** 例についてジェノタイプングを行った。統計学的解析は、同 **SNP** は **X** 染色体上に位置するため、男女別にロジスティック回帰分析を行った。既知の代表的な **MS** 関連遺伝子である **HLA-DRB1*15:01** も含めた解析では、**MS** の有無 (診断) を従属変数とし、説明変数として **HLA-DRB1*15:01** アレル数と **rs2807267** の **2** 変数、**HLA-DRB1*15:01** アレル数と **rs2807267** と両者の交互作用の **3** 変数を用いた **2** つのモデルを使用した。

4. 研究成果

Rs2807267 は、女性においては **MS** と明らかな関連を認めなかったが、男性において **rs2807267** の **T** アレルは、**MS** に対しリスク方向に関連していた (**1** アレルあたり **OR = 1.80 [95%CI = 1.18-2.75]**、**p = 0.007**)。また、男性 **MS** 患者において、同 **SNP** の **T** アレルを有する群は有さない群に比べ、発症年齢がやや低い傾向にあった (**p = 0.093**)。今回の検討では、**HLA-DRB1*15:01** アレルの有無が確認できた一部の症例について、**HLA-DRB1*15:01** アレルと **rs2807267**、さらに両者の交互作用について検討した。**HLA-DRB1*15:01**、**rs2807267** を共変数とするロジスティック回帰分析では、女性において **HLA-DRB1*15:01** を有することは **MS** の発症に対しリスク方向に関連し (**1** アレルあたり **OR = 3.47 [1.17-10.26]**、**p = 0.024**) **rs2807267** は関連を有意な関連を有さなかった (アレルあたり **OR = 1.11 [0.54-2.29]**、**p = 0.783**) が、男性においては **HLA-DRB1*15:01** は **MS** の発症に有意な関連を認めず (**1** アレルあたり **OR = 0.81 [0.26-2.52]**、**p = 0.717**)、**rs2807267** で **T** アレルを有することは **MS** の発症に対しリスク方向で関連していた (**1** アレルあたり **OR = 1.95 [1.02-3.75]**、**p = 0.045**)。 **HLA-DRB1*15:01**、**rs2807267** と共に両者の交互作用も共変数に加えたモデルでは、女性では交互作用を入れない前述のモデル結果と同様、**HLA-DRB1*15:01** アレルのみ **MS** 発症に対しリスク方向に関連していた (**1** アレルあたり **OR = 3.09 [0.96-9.89]**、**p = 0.049**) が、男性では共変数の増加に伴いモデルが不安定化し、それ以上の解析が困難であった。

以上より、欧米白人において **MS** との関連を有した **X** 染色体上の **SNP** **rs2807267** は、日本人 **MS** においても男性において関連し、一部の疾患表現型に関連している可能性が示唆された。また、女性に多い本疾患において、今回の **X** 染色体上の **SNP** **rs2807267** が男性にのみ関連を認めたと点について、現時点では意義は不明であるが、発症頻度の性差を説明しうるか、等今後の検討

が必要である。さらに、既知の MS 発症リスク関連アレル *HLA-DRB1*15:01* は今回女性においてのみ関連を認めた。検出力の影響も否定できないが、MS と *HLA* アレルとの関連に性差がある可能性については、これまでも報告されている³⁻⁵⁾。その機序として、**Vitamin D** 関連遺伝子との関連等指摘はあるものの未だ明らかではない。男性における X 染色体上の **rs2807267** が MS 発症に関連する背景と共に、今後解明していく必要がある。

<引用文献>

- 1) **Isobe N, Oksenberg JR. Genetic studies of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: Current status in European, African American and Asian populations. Clin Exp Neuroimmunol. 2014; 5: 61-68.**
- 2) **International Multiple Sclerosis Genetics C. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science. 2019; 365.**
- 3) **Beecham AH, Amezcua L, China A, et al. Ancestral risk modification for multiple sclerosis susceptibility detected across the Major Histocompatibility Complex in a multi-ethnic population. PLoS One. 2022; 17: e0279132.**
- 4) **Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 184-187.**
- 5) **Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. Hum Mol Genet. 2006; 15: 2813-2824.**

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Tanaka E, Watanabe M, Fukumoto S, Masaki K, Yamasaki R, Matsushita T, Isobe N	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of smoking on disease activity in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate or fingolimod	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msard.2023.104513.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Iwao K, Watanabe M, Mukaino T, Fujii T, Yamasaki R, Isobe N.	4. 巻 11
2. 論文標題 A case report of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with chromosomally integrated human herpesvirus 6.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurol Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 52-54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ncn3.12681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Leppert D, Watanabe M, Schaedelin S, Piehl F, Furlan R, Gastaldi M, Lambert J, Evertsson B, Fink K, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Kira JI, Benkert P, Maceski A, Willemse E, Oechtering J, Orleth A, Meier S, Kuhle J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Granulocyte activation markers in cerebrospinal fluid differentiate acute neuromyelitis spectrum disorder from multiple sclerosis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Muller Jannis, Sinnecker Tim, Wendebourg Maria Janina, Schlaeger Regina, Kuhle Jens, Schaedelin Sabine、（字数制限により一部削除）、Fukumoto Shoko, Watanabe Mitsuru, Masaki Katsuhisa, Matsushita Takuya, Isobe Noriko, Kira Jun-Ichi, Kappos Ludwig, Paul Friedemann, Yaldizli Ozgur	4. 巻 9
2. 論文標題 Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis vs Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e1147 ~ e1147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1212/NXI.0000000000001147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Shams Hengameh, Shao Xiaorong, Santaniello Adam, Kirkish Gina, Harroud Adil, Ma Qin, Isobe Noriko, Schaefer Catherine, McCauley Jacob L., Cree Bruce A. C., Didonna Alessandro, Baranzini Sergio E., Patsopoulos Nikolaos A., Hauser Stephen L., Barcellos Lisa F., Henry Roland G., Oksenberg Jorge R., et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Polygenic risk score association with multiple sclerosis susceptibility and phenotype in Europeans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awac092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Fumie, Isobe Noriko, Cossu Davide, Yokoyama Kazumasa, Sakoda Ayako, Matsushita Takuya, Hattori Nobutaka, Kira Jun-ichi	4. 巻 360
2. 論文標題 Elevated mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP) antibody titer in Japanese multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577701 ~ 577701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Reyes Saul, Cunningham Anthony L., Kalincik Tomas, Havrdova Eva Kubala, Isobe Noriko, Pakpoor Julia, Airas Laura, Bunyan Reem F., van der Walt Anneke, Oh Jiwon, Mathews Joela, Mateen Farrah J., Giovannoni Gavin	4. 巻 357
2. 論文標題 Update on the management of multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic and post pandemic: An international consensus statement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577627 ~ 577627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyachi Yukino, Fujii Takayuki, Yamasaki Ryo, Tsuchimoto Daisuke, Iinuma Kyoko, Sakoda Ayako, Fukumoto Shoko, Matsushita Takuya, Masaki Katsuhisa, Isobe Noriko, Nakabeppu Yusaku, Kira Jun-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Serum Anti-oligodendrocyte Autoantibodies in Patients With Multiple Sclerosis Detected by a Tissue-Based Immunofluorescence Assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.681980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Osoegawa Kazutoyo, Creary Lisa E., Montero-Martin Gonzalo, Mallempati Kalyan C., Gangavarapu Sridevi, Caillier Stacy J., Santaniello Adam, Isobe Noriko, Hollenbach Jill A., Hauser Stephen L., Oksenberg Jorge R., Fernandez-Vina Marcelo A.	4. 巻 12
2. 論文標題 High Resolution Haplotype Analyses of Classical HLA Genes in Families With Multiple Sclerosis Highlights the Role of HLA-DP Alleles in Disease Susceptibility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.644838	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (共著者121人中55番目)	4. 巻 619
2. 論文標題 Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 323 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-023-06250-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Fumie, Isobe Noriko, Cossu Davide, Yokoyama Kazumasa, Sakoda Ayako, Matsushita Takuya, Hattori Nobutaka, Kira Jun-ichi	4. 巻 360
2. 論文標題 Elevated mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP) antibody titer in Japanese multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577701 ~ 577701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 磯部 紀子
2. 発表標題 多発性硬化症の病因・病態と治療
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Noriko Isobe
2. 発表標題 Genetic and environmental factors in multiple sclerosis.
3. 学会等名 18th Asian Oceanian Congress of Neurology and 29th Annual Conference of the Indian Academy of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯部 紀子
2. 発表標題 大きく変わった多発性硬化症治療の現在
3. 学会等名 日本神経学会九州地区生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Noriko Isobe
2. 発表標題 The Genetic of Neuroimmunology
3. 学会等名 ASIA PACIFIC School of Neuroimmunology (APSNI) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Noriko Isobe ¹ Masaaki Niino, Mitsuru Watanabe, Ichiro Nakashima, Takuya Matsushita, Yasunari Sakai, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in the 5th nationwide survey
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriko Isobe
2. 発表標題 Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorders
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriko Isobe
2. 発表標題 Multiple sclerosis: strategies for future precision medicine
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部紀子
2. 発表標題 多発性硬化症において期待される新たな治療戦略
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯部紀子
2. 発表標題 多発性硬化症の病因と治療戦略
3. 学会等名 2021年度日本神経学会 北海道地区 生涯教育講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松下 拓也 (Matsushita Takuya) (00533001)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	期間中、2022年12月より高知大学医学部教授に就任したが、当大学の共同研究員として研究に参画した。

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	渡邊 充 (Watanabe Mitsuru)	九州大学・病院・助教	
研究 協力者	原田 雅也 (Masaya Harada)	九州大学・医学系学府・大学院生(特別研究学生)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------