

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591326

研究課題名（和文）小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の病因・病態解析と
診断マーカーの探索研究課題名（英文）Pathogenesis and pathophysiology of pediatric multiple sclerosis
and acute disseminated encephalomyelitis

研究代表者

吉良 龍太郎（KIRA RYUTARO）

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号：70304805

研究成果の概要（和文）：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や小児多発性硬化症(MS)は稀な疾患で、その病因や病態は十分に解っていない。これらの疾患の診断マーカーを探索するため、2007年に国際小児MS研究グループから提案された疾患定義に基づいて、日本人のADEMや小児MSの臨床的特徴を解析した。さらにADEMに関して遺伝子関連解析を行った。その結果、小児MSはADEMと比べて初発時の視神経障害の頻度が高い、ADEMにおける視神経炎の合併頻度は他国と比べて低い、日本の小児MSでは成人と比べて頭部MRIで脳室周囲病変が少なく傍皮質病変が多い、などの特徴が見出された。

研究成果の概要（英文）：Acute disseminate encephalomyelitis (ADEM) and pediatric multiple sclerosis (MS) are very rare diseases. The pathogenesis and pathophysiology remain to be fully clarified. To find their diagnostic markers, we delineated the clinical features of the epidemiological backgrounds; signs and symptoms; laboratory, neurophysiological, and magnetic resonance imaging (MRI) findings; treatments; and prognoses of these diseases, based on the definition proposed by the International Pediatric MS Study Group (2007). In addition, we performed genetic association studies in ADEM patients and controls. The results revealed several characteristics of each disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児神経学

1. 研究開始当初の背景

(1) 免疫性脱髄性中枢神経疾患である多発性硬化症 (MS) は、疫学的・分子生物学的手法を用いて多面的に研究が展開されている。これに対し、主に小児期に発症する急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) や小児 MS は、その頻度の少なさや疾患定義の曖昧さから、これまで十分に研究が行われているとはいえない。

(2) 2007 年に International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group から ADEM (単相性、再発性、多相性)、clinically isolated syndrome (CIS)、小児 MS、視神経脊髄炎について疾患の定義が示され (Neurology, 2007)、今後はこれらの定義による国際比較が進むものと期待された。そこで我々はこの疾患定義 (案) の日本語版を作成し、2008 年に全国疫学調査を行った。

2. 研究の目的

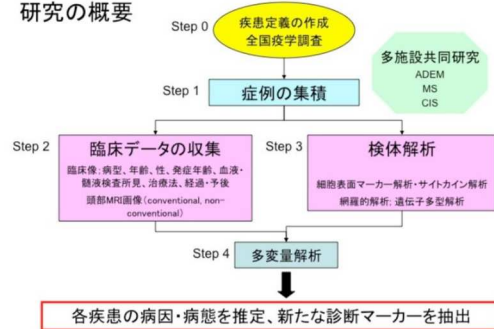
本研究は小児期に発症する日本人の ADEM、MS、CIS の病因、病態を明らかにし、それらの新たな診断マーカーを見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 既に行った全国疫学調査を元に、多施設共同研究として、小児期に発症した ADEM、CIS、MS の臨床データの集積を行い、統計学的手法を用いて、各群の臨床像 (病型、年齢、性、発症年齢、血液・髄液検査所見、頭部 MRI 画像所見、治療法、経過・予後) の相違を解析し、それぞれの病因・病態を明らかにする。

(2) 細胞表面マーカー解析、サイトカイン解析に加え、遺伝子多型解析を行い、その結果と臨床像の解析結果をもとに各群の比較検討を行い、各疾患の病因・病態を推定すると同時に、新たな診断マーカーを抽出する。

研究の概要



4. 研究成果

(1) 小児 MS は ADEM と比べて、発症年齢が高く、女性の割合が高かった。また初発時 (すなわち CIS の時) の視神経障害の頻度が高かった。ADEM における視神経炎の合併頻度が他国の調査で 12-23%であるのに対し、日本では 7%と頻度が低い傾向にあった。ADEM の年齢分布、性別、先行感染や発熱、頭痛などの頻度や視神経炎以外の臨床症候はこれまでの他国の報告と明らかな違いはなかった。IPMSSG では CIS を MS の初発症状と捉え、ADEM と区別することで MS への移行を早期に発見することを目標としている。今回の解析で見出された、ADEM に比べて CIS で臨床症候あるいは後遺症として視力障害が多いという特徴は、小児 MS および類縁疾患の診断マーカーの開発に役立つ可能性がある。

(3) 日本人小児 MS 患者は、日本人成人に比べ、視力低下を示す割合が高い傾向にあり、けいれんの頻度が高く、横断性脊髄炎徴候は低かった。また頭部 MRI で脳室周囲病変を示す患者の割合は低く、皮質下白質病変は高かった。海外小児 MS 患者と比べると、けいれん、視力低下で割合が高く、頭部 MRI で脳室周囲病変の割合が低かった。また、日本人小児 MS 患者の Barkhof 基準陽性率は 33.3%と低く、日本人成人 MS 患者の陽性率同様海外小児 MS 患者、海外成人 MS 患者より低くなっていた。これらの成人 MS、海外小児 MS との違いは、脳の未熟性や、遺伝・環境要因による違いを示している可能性があり、今後各要因と MS 病態との関連が明らかになることが期待される。

(4) 成人の MS では多症例の解析からその発症に関わる遺伝子が明らかになりつつある。

①MS 関連遺伝子および②実験的自己免疫性脳炎の発症に関わることが明らかになった遺伝子を候補遺伝子として ADEM 群 (39 例) と対照群 (95 例) との関連解析を行った。その結果① *TNFRSF1A*、*HLA-DRA*、*IL2RA*、*IL7R*、および② *RIPK2*、*NOD1*、*NOD2*、myelin oligodendrocyte glycoprotein および myelin associated glycoprotein 遺伝子の SNP 解析では両群間に有意な違いを見いだせなかった。以上より、これらの SNP は新たな診断マーカーとはなり得なかった。ADEM は遺伝的背景が MS と異なっている可能性が推測された。なお自験例の ADEM と MS に対して解析した細胞表面マーカーならびサイトカインは疾患特異的なバイオマーカーとはなり得なかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Lee S, Sanefuji, M, Watanabe K, Uematsu A, Torisu, H, Baba H, Kira, R, Takada Y, Ishizaki Y, Toyoshima M, Aragaki F, Hata D, Hara T: Clinical and MRI characteristics of acute encephalopathy in congenital adrenal hyperplasia. *J Neurol Sci.* 306:91-93, 2011. S0022-510X(11)00168-7 [pii] 10.1016/j.jns.2011.03.037
- ② Sanefuji, M, Takada Y, Kimura N, Torisu, H, Kira, R, Ishizaki Y, Hara T: Strategy in short-term memory for pictures in childhood: a near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 54:2394-2400, 2011. S1053-8119(10)01296-6 [pii] 10.1016/j.neuroimage.2010.09.090
- ③ Iwayama M, Kira, R, Kinukawa N, Sakai Y, Torisu, H, Sanefuji, M, Ishizaki Y, Nose Y, Matsumoto T, Hara T: Parental age and child growth and development: child health check-up data. *Pediatr Int* 53:709-714, 2011. 10.1111/j.1442-200X.2011.03331.x
- ④ 鳥巢浩幸:【全面改訂版 必携!けいれん、意識障害 その時どうする】けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント 多発性硬化症. *小児内科* 43: 538-540, 2011.
- ⑤ Torisu, H, Kira, R, Ishizaki Y, et al: Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 32:

454-62, 2010.

S0387-7604(09)00292-7 [pii]

10.1016/j.braindev.2009.10.006

⑥ Kira, R, Ishizaki Y, Torisu, H, Sanefuji, M, Takemoto M, Sakamoto K, Matsumoto S, Yamaguchi Y, Yukaya N, Sakai Y, Gondo K, Hara T: Genetic susceptibility to febrile seizures: Case-control association studies. *Brain Dev* 32: 57-63, 2010.

S0387-7604(09)00261-7 [pii]

10.1016/j.braindev.2009.09.018

⑦ Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira, R, Torisu, H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji, M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet.* 127: 411-9, 2010.

10.1007/s00439-009-0781-z

⑧ 山口 結, 吉良龍太郎, 原寿郎: 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の現状. *脳と発達* 42(3) : 227-229, 2010.

⑨ 吉良龍太郎:小児の治療指針「急性散在性脳脊髄炎・多発性硬化症」. *小児科診療* 73 Suppl; 733-736, 2010

⑩ 吉良龍太郎: 必携 小児の薬の使い方「多発性硬化症」. *小児内科* 42 Suppl; 513-516, 2010

⑪ 吉良龍太郎: 免疫性神経疾患-新たな治療戦略に向けて「急性散在性脳脊髄炎の臨床と病理」

⑫ 吉良龍太郎:ここまでわかっている自己抗体と自己免疫疾患「多発性硬化症・急性散在性脳脊髄炎」. *小児科診療* 73; 2135-8, 2010

(欧文誌は全て査読あり)

[学会発表] (計 5 件)

① 吉良龍太郎:小児免疫性中枢神経疾患の臨床-最近の進歩-;小児多発性硬化症. 第 53 回日本小児神経学会総会 2011.5.26-28 横浜.

② 鳥巢浩幸:小児免疫性中枢神経疾患の臨床-最近の進歩-;小児急性散在性脳脊髄炎の臨床像. 第 53 回日本小児神経学会総会 2011.5.26-28 横浜.

③ 鳥巢浩幸: Clinically isolated syndrome の臨床像? 全国疫学調査より-. 第 52 回日本小児神経学会総会 2010.5.21 福岡.

④ 吉良龍太郎:多発性硬化症治療ガイドラ

イン 2010 の概要と小児への応用. 第 52 回日本小児神経学会総会 2010. 5. 21 福岡

⑤ 吉良龍太郎, 山口 結, 原 寿郎, 小児神経免疫疾患研究グループ: 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の現状について: 疾患定義案の概要. 第 51 回日本小児神経学会総会 2009. 5. 28-30 米子

〔図書〕(計 2 件)

① 吉良龍太郎: 急性散在性脳脊髄炎 今日の小児治療指針 第 15 版, 2012 医学書院

② 吉良龍太郎: 急性散在性脳脊髄炎 P98-101 『小児科臨床ピクシス』㊄ 急性脳炎・急性脳症, 2011 中山書店

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/pediatr/m-sadem.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉良龍太郎 (KIRA RYUTARO)

九州大学・大学病院・特別教員

研究者番号: 70304805

(2) 研究分担者

鳥巢 浩幸 (TORISU HIROYUKI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 10398076

實藤 雅文 (SANEFUJI MASAFUMI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 50467940

石崎 義人 (ISHIZAKI YOSHITO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 20572944

李 守永 (LEE SOOYOUNG)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 10529796

(3) 連携研究者

水口 雅 (MIZUGUCHI MASASHI)

東京大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 20209753

市山 高志 (ICHIYAMA TAKASHI)

山口大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 20263767

前垣 義弘 (MAEGAKI YOSHIHIRO)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号: 80252849