

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670424

研究課題名(和文) 髄鞘の可視化技術による多発性硬化症の病型分類に関する研究

研究課題名(英文) Reclassification of multiple sclerosis with new modality visualizing myelin status

研究代表者

中原 仁(Nakahara, Jin)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60537950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症における髄鞘再生能力には個人差があることが病的に示されており、当該能力によってその予後が変動すると推定されている。これまで髄鞘再生を可視化する簡便な方法論は開発されておらず、臨床実地でこのことを立証することは容易ではなかったが、研究代表者らは髄鞘を可視化する新たなMRI撮像法(ミエリンマップ法)の開発に成功した。本研究では多発性硬化症患者を対象にミエリンマップ法の臨床研究を実施し、事実多発性硬化症患者には髄鞘再生能力に個人差があることや、特定の薬剤投与によってその能力が変動する可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Previous pathological studies confirmed the presence of heterogeneity in remyelination capacity among multiple sclerosis patients and such capacity may influence the prognosis of the disease. Due to the lack of clinically feasible methods to visualize remyelination, the proof of such heterogeneity in real world clinical practice has been difficult. The researchers recently succeeded to develop a new MRI modality (Myelin Mapping) to visualize myelin for the purpose. In the current study, a clinical study was performed for multiple sclerosis patients to apply the modality, and results suggested that the heterogeneity of remyelination capacity does exist in multiple sclerosis and that such capacity may be influenced by administration of certain drugs.

研究分野：神経内科学

キーワード：多発性硬化症 髄鞘 可視化技術 MRI 病型分類

### 1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (MS) は世界で約 250 万人の患者を擁する中枢神経系脱髄疾患であり、本邦でも患者数が昨今増加している。本症は脱髄の時間的および空間的多発性を以て診断されるべき疾患であるが、脳生検を要する病理学的診断は侵襲性が極めて高く、悪性疾患との鑑別が問題になる少数例を除けば実施困難であり、従って一般には MRI と臨床症状を組み合わせ、McDonald 診断基準 (Polman et al, Ann Neurol 2011) に照らし合わせ本症は診断されていることが多い。

MRI において、T2 強調画像で高信号を呈する (T2-high) 病変を一般に「脱髄巣」と呼称し、McDonald 診断基準においても同様の扱いとなっている。MS に対して開発される治療薬 (病態修飾薬) の臨床試験においても、この T2-high 病変の変動をエンドポイントに設定するものが多い。しかしながら、T2-high 病変の量 (或いは変化量) と、神経学的症状を反映する Expanded disability status scale (EDSS 値) に相関性が乏しいことはしばしば問題視されている (Barkhof et al, Mult Scler 1999)。このような乖離が生じる主たる理由の一つとして、一度脱髄が生じ T2-high となった病変は、その後仮に髄鞘が再生し治癒しても、引き続き T2-high の信号を残していることが多いことが挙げられる (Barkhof et al, Arch Neurol 2003)。一度 T2-high となった病変のうち、T2 信号が元の状態 (T2-iso) に復するの 5% に過ぎず、残る 95% はそのまま T2-high として残存する (Zivadinov et al, Neurology 2007)。しかしながら、そういった「脱髄巣」の髄鞘が再生するのは決して珍しくなく、発症早期であれば実に 80% 程度の病巣に髄鞘再生が確認される (Goldschmidt et al, Neurology 2009)。

これら事実は、T2-high 病巣に主眼が置かれた現在の MS の診療や臨床試験の限界を露呈するものである。更には、MS の約 8~9 割は再発寛解型 MS (RRMS) として発症し、当初は髄鞘再生による症状の完全寛解が珍しくないが、次第に髄鞘再生能力が低下し、二次性進行型 MS (SPMS) と呼ばれる寛解を伴わない MS 病型に移行する。或いはまた、MS の約 1~2 割は一次性進行型 MS (PPMS) として発症し、当初から髄鞘の再生は乏しく症状の寛解が認められない。RRMS と SPMS/PPMS は髄鞘の自然再生がないという点で明確に区別されるべきで、各種治療薬 (病態修飾薬) の反応性も異なることが知られている。しかしながら現状の MRI では髄鞘再生を確認する術はなく、これらを区別することは不可能であり、実質上の区別は臨床医の経験に委ねられている。更には、良性型 MS (benign MS) と呼ばれる、発病後 15 年以上経過しても神経学的後遺症の蓄積がほとんどない症例が本邦では比較的多いようであり、その実態は髄鞘再生能力の高い MS 症例と想定されるが、確証は得られて

いない。このような患者には副作用の強い病態修飾薬は投与を控えるべきであるが、現時点で画像的にこれを区別する方法はなく、

### 2. 研究の目的

多発性硬化症は、時間的・空間的に多発する脱髄巣を特徴とする。臨床現場においては MRI において T2 強調画像で高信号を呈する (T2-high) 病変を一般に「脱髄巣」と呼称する。他方、昨今の病理学的解析では、このような T2-high 病変は必ずしも現在の脱髄を示すものではなく脱髄後に髄鞘再生が得られた治癒病変も含まれることが明らかになっている。結果、T2-high 病変量と、臨床的な神経学的症状の相関性が乏しく、clinico-radiological paradox が問題となっている。申請者らは、q-space imaging 法の応用により、MRI によって髄鞘を選択的に描出するミエリンマップ法を確立し、その臨床応用を開始している。本研究ではミエリンマップ法による髄鞘可視化により多発性硬化症の病型細分類化を可能にし、治療法選択の基盤とすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では慶應義塾大学病院神経内科において申請者が担当する MS 専門外来に通院する MS 患者 (~200 名) を対象とした非介入型臨床研究を実施する。

具体的には、当該 MS 患者の頭部 MRI 撮影時 (症状の変化有無にかかわらず、6 ヶ月毎に撮影している) に、書面での同意が得られた患者についてはミエリンマップ法での撮影を追加する。得られた元画像 (q-space imaging 法による画像) は専用ワークステーションでミエリンマップに変換する。T1 画像、T2 画像、ミエリンマップのそれぞれの画像について、画像解析ソフトウェアを用いて病変面積を算出する。臨床症状の指標としては EDSS 値などを診察時に記録する。各撮像法による病変面積と EDSS 値などの関連性を解析し、また T2 強調画像とミエリンマップの面積差から、脱髄巣と髄鞘再生巣の比率を算出し、その経時的変化等から、髄鞘挙動に即した新しい MS 病型分類を提唱する。

初年度には、まず当該非介入型臨床研究について速やかに慶應義塾大学医学部倫理委員会へ申請しその承認を受ける。研究期間は 3 年間で、対象患者は慶應義塾大学病院神経内科 MS 専門外来 (申請者が担当) に通院中の MS 患者約 200 名とする予定である。本外来に通院中である MS 患者は症状の変化がなくとも無症候性病変の検出を目的として、ルーチンで約 6 ヶ月毎に頭部 MRI を撮影している。当該頭部 MRI 撮影時に、書面でのインフォームドコンセントを得られた患者においては、ミエリンマップ用の q-space imaging 法による撮像を追加で実施する。得られた元データからのミエリンマップ作成は、MRI 用のワークステーションで行う。以上の撮像・

再構築は慶應義塾大学病院放射線診断科において診療用検査の一貫として実施される。作成されたミエリンマップは、通常の T1 強調、T2 強調画像などと共に、電子カルテシステム上の当該患者のカルテに記録される。画像データは個人特定に繋がる情報をファイルから削除した状態で CD-ROM に出力され、慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター多発性硬化症研究チームに供与される。当該 CD-ROM から入力された画像データ (DICOM ファイル) は画像計測ファイルを用いて解析する。具体的には、T1-low 領域 (軸索が脱落した領域)、T2-high 領域、ミエリンマップ-high 領域 (脱髄領域)、T2-high/T1-low 領域 (T2-high のうち軸索が脱落した領域)、T2-high/T1-iso 領域 (T2-high のうち軸索が保たれている領域)、T2-high/ミエリンマップ-high 領域 (真の脱髄領域)、T2-high/ミエリンマップ-iso 領域 (T2-high に見えるが髄鞘が再生した領域：右図) などの面積を計測する。これら画像計測パラメータと、患者の運動症状 (EDSS 値)、認知機能 (MMSE 値)、発症年齢、罹病期間、性別、病型 (RRMS/SPMS/PPMS/benign MS など)、投与中の薬剤や投与期間などとの相関性を統計学的に解析する。特に、T2-high 病変の量 (或いは変化量) と、EDSS 値に相関性が乏しいこと (Barkhof et al, Mult Scler 1999) を踏まえて、EDSS 値と最も相関性の高い上記画像計測パラメータを探索し、それに基づく病型細分類が可能かを模索する。

本研究は3年間の研究期間を想定しており、研究二年目以降についても研究内容は初年度と同様である。一方、同一患者における縦断的なデータが得られるため、単に横断的のみならず、時間軸に沿った変化の相関性 (各種画像計測パラメータと EDSS 値などの患者の臨床情報) を解析する。最終的には、横断的・縦断的双方の相関性を俯瞰し、MS における髄鞘の挙動を明らかにすると共に、髄鞘の動態に基づく MS の細分類化を行い、(臨床研究などにも使用できる) MS 病態を正確に反映する画像パラメータの樹立を目指す。

#### 4. 研究成果

本報告書作成時点で合計 80 名の被験者 (約 7 割が MS、残る 3 割は健常人または MS 関連疾患または脳血管障害) について、ミエリンマップを定期的にフォローする体制が構築された。

まず、実臨床において、実臨床においてミエリンマップ撮影を実施することが臨床的見地 (時間や技術的側面) から妥当であることが明白となった。このことは、今後髄鞘再生を標的とする薬剤 (髄鞘再生医薬品) の臨床開発において、本ミエリンマップ法がその効果判定に使用し得ることを示唆している。

また本研究で得た多くのミエリンマップ等の解析結果から、一部の MS 患者においては、髄鞘再生が活発に生じている事実を明ら

かにした。すなわち、髄鞘再生の観点から MS には heterogeneity が存することを示した。

更に、MS 治療薬である Fingolimod を投与された MS 患者の一部において、髄鞘再生と同時に身体障害度の改善が得られていることが確認された。Fingolimod は in vitro やげっ歯類モデルにおいて髄鞘再生を惹起する可能性が示唆されていたが、ヒト髄鞘を MRI で可視化する方法論が無かったため、MS 患者においてこの可能性が示唆されたことはこれまで無かった。

以上のことから、ミエリンマップ法により MS 患者を髄鞘再生能によって細分類化できること、髄鞘再生医薬品の評価方法として使用できることなどを明らかにした。髄鞘再生の有無と長期予後の相関については現在詳細なる解析を進めているところである。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- (1) Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Toyama Y, Nakamura M, Okano H. Application of q-space diffusion MRI for the visualization of white matter. The Journal of Neuroscience. 査読有. 36: 2796-2808, 2016.  
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1770-15.2016.
- (2) 中原仁. 中枢神経系の神経炎症イメージング. 最新医学. 査読無. 71: 236-242, 2016.  
DOI: なし
- (3) 中原仁, 谷川万里子, 鈴木則宏. q-Space imaging. Clinical Neuroscience. 査読無. 33: 696-699, 2015.  
DOI: なし
- (4) 中原仁. 多発性硬化症と髄鞘再生. MS Frontier. 査読無. 3: 12-20, 2014.  
DOI: なし
- (5) 中原仁. 4 インテグリン: ナタリズマブ. Brain and Nerve. 査読無. 66: 1149-1159, 2014.  
DOI: なし
- (6) 谷川万里子, 中原仁, 鈴木則宏. 多発性硬化症における脱髄と髄鞘再生. 脳 21. 査読無. 16: 427-431, 2013.  
DOI: なし

[学会発表] (計 10 件)

- (1) Nakahara J, Tanikawa M, Suzuki S, Takahashi S, Fujiyoshi K, Hikishima K, Fujiwara H, Momoshima S, Jinzaki M, Nakamura M, Okano H, Suzuki N. Improvement of EDSS in a subset of Japanese MS patients treated with Fingolimod: A possible association with remyelination. 31<sup>st</sup> Congress of the

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2015年10月7～10日, パルセロナ(スペイン).

- (2) 中原仁. 多発性硬化症の髄鞘再生戦略と課題. 第27回日本神経免疫学会学術集会. 2015年9月15～16日. 長良川国際会議場(岐阜県岐阜市).
- (3) 谷川万里子, 中原仁, 藤吉兼浩, 疋島啓吾, 畑純一, 百島祐貴, 高橋慎一, 岡野栄之, 中村雅也, 鈴木則宏. Pilot longitudinal follow-up study of Myelin Map in multiple sclerosis. 第56回日本神経学会学術大会. 2015年5月20～23日. 新潟コンベンションセンター(新潟県新潟市).
- (4) 中原仁. 多発性硬化症におけるオリゴデンドロサイトの動態. 第120回日本解剖学会総会全国学術大会・第92回日本生理学会大会・合同大会. 2015年3月21～23日. 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
- (5) Jin Nakahara, et al. Visualization of demyelination and remyelination by a novel “Myelin Map” MRI: A longitudinal pilot study. 7<sup>th</sup> Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2014年11月6～8日. 台北市(台湾).
- (6) 中原仁. 多発性硬化症における再髄鞘化療法開発の現状と課題. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会・合同大会. 2014年9月29～10月1日. 奈良県文化会館(奈良県奈良市).
- (7) 中原仁. 多発性硬化症の高次脳機能障害の発現機序 - 治療戦略考案に向けて -. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21～24日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市).
- (8) 中原仁, 他. Myelin Map: Imaging myelin by a novel MRI sequence in multiple sclerosis. 第55回日本神経学会学術大会. 2014年5月21～24日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市).
- (9) 中原仁, 他. MRI を用いた中枢神経系髄鞘の可視化と多発性硬化症への応用. 第111回日本内科学会総会. 2014年4月11～13日. 東京国際フォーラム(東京都千代田区).
- (10) Jin Nakahara, et al. Myelin Map imaging: A novel MRI method for visualization of demyelination and remyelination in multiple sclerosis. 29<sup>th</sup> European Congress of Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2013年10月2～5日. コペンハーゲン市(デンマーク).

〔図書〕(計0件)

〔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://users.keio.ac.jp/~aa603146>

<http://keio-med.jp/neurology/nig>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中原 仁 (NAKAHARA, Jin)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号: 60537950