

分子遺伝疫学研究室

Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory

tsuchiya@md.tsukuba.ac.jp

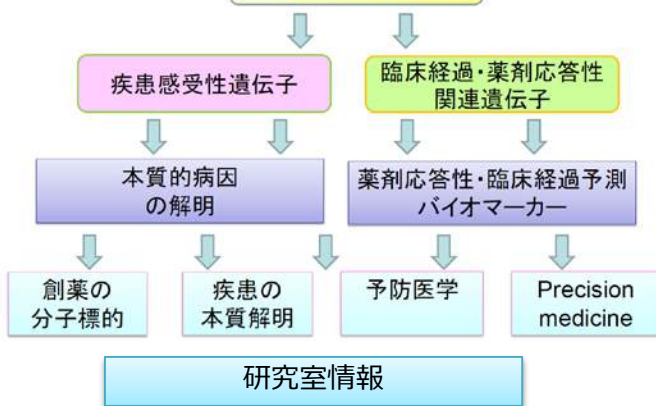
医学系学系棟332,372, 374

ヒトゲノム解析により難治性免疫疾患の解明を目指す

研究室の目標、特徴

- ▶ ヒトゲノム解析は、多数の分子や細胞が複雑なネットワークを形成する難治疾患の本質的病因を解明し、分子標的を見出す上で、有力なアプローチです。
- ▶ 当研究室は、ヒトゲノム解析に基づき、全身性エリテマトーデス(SLE)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)、全身性強皮症(SSc)、関節リウマチ(RA)など、難治性自己免疫疾患である膠原病の病因解明やprecision medicineへの貢献を目指しています。
- ▶ 臨床試料のゲノム解析（シーケンス、SNPタイピング、HLAタイピング、遺伝統計解析、インフォマティクス）から、細胞、モデルマウスを用いた機能解析まで、多彩なアプローチの研究を行っています。

疾患関連遺伝子研究



研究室情報

- ▶ 構成：教員 3、研究員 2、大学院生4（博士3、修士1）、医学類生1、医療科学類生2
- ▶ 学生指導：博士課程はもちろん、修士課程・学類学生も、貢献度に応じて、積極的に論文の筆頭著者、学会発表（国外、国内）の筆頭演者として、多数の研究成果を発表しています。
- ▶ 学生受賞：
 - 博士課程：医学優秀論文賞(2010)
 - 修士課程：研究科長賞(2010)、優秀論文賞(2015)、優秀発表賞(2018)
 - 医療科学類：学長表彰、校友会賞、日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス優秀演題賞(2018)
- ▶ 研究室で学べること：ヒトゲノムシーケンス、遺伝統計解析、疾患関連遺伝子の実験的機能解析、インフォマティクス解析、リウマチ・膠原病・臨床免疫学に関する知識

ゲノム医療はすでに臨床現場に導入されています。ヒトゲノム解析の考え方は、分子生物学とは異なる側面を多々有し、今後の医学・医療のあらゆる分野において必須です。自ら研究に参加し、新しい知見を見出しつつ、ヒトゲノムの考え方を修得していただければ幸いです。

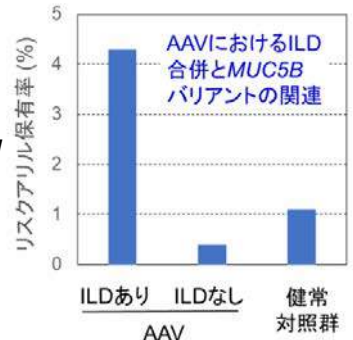
研究内容

- ▶ゲノムワイド関連解析、シーケンス解析、SNP解析に基づく自己免疫疾患（膠原病、リウマチなど）発症関連遺伝子の解明
- ▶間質性肺疾患など膠原病の重症病態、薬剤有害事象と関連するバイオマーカーの探索
- ▶免疫疾患最大の遺伝因子であるHLA遺伝子群をコードするMHC領域の遺伝学および機能的解析
- ▶実験的解析、インフォマティクス解析による疾患関連遺伝子の分子機構の解明

最近の研究成果から

【膠原病における間質性肺疾患合併関連遺伝子】

- ▶ 間質性肺疾患(ILD)は各種膠原病に合併し、予後に重大な影響を与える重要な病態です。
- ▶ 当研究室は国際共同研究により、関節リウマチにおけるILDの合併とMUC5B遺伝子バリエーションとの関連を見出しました(Juge et al., *N Engl J Med* 2018)
- ▶ また、ANCA関連血管炎(AAV)におけるILDとMUC5Bとの関連も見出しました(Namba et al., *Ann Rheum Dis* 2019)。



【自己免疫疾患のHLA解析】

ヒト主要組織適合性抗原であるHLAには顕著な遺伝的多様性が存在します。当研究室では、日本人における自己免疫疾患のHLA遺伝子を解析しています。最近の主な成果には、以下があります。

- ▶DRB1*13:02が複数のリウマチ・膠原病の疾患抵抗性に関連
- ▶DRB1*09:01がMPO-ANCA陽性血管炎の疾患感受性に関連

疾患	HLA-DRB1	患者群陽性率 (%)	健常群陽性率 (%)	オッズ比	論文
関節リウマチ	*04:05	49.9	23.1	3.31	Oka et al., 2014
	*13:02	7.2	15.8	0.42	
全身性エリテマトーデス	*15:01	25.6	13.7	2.17	Furukawa et al. 2014
	*13:02	8.1	16.1	0.46	
MPO-ANCA陽性血管炎	*09:01	39.8	28.0	1.70	Kawasaki et al. 2016
	*13:02	7.4	17.1	0.39	
全身性強皮症	*13:02	6.9	13.8	0.46	Furukawa et al. 2016
	*14:06	0.2	3.9	0.05	

これらの現象の分子機構の解明をめざし、HLA領域の次世代シーケンス解析や分子機能の解析を進めています。