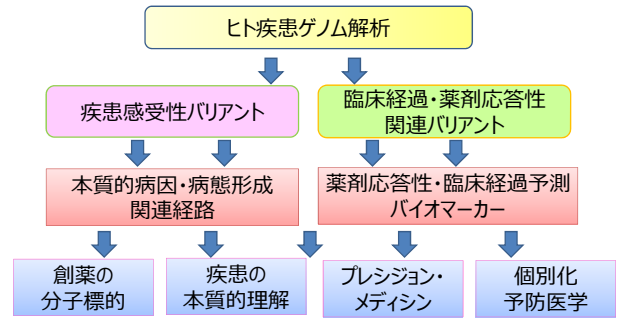


ヒトゲノム解析のアプローチにより難治性免疫疾患である**膠原病**の病因・病態解明、バイオマーカー探索を進めています。

ヒトゲノム解析に基づく疾患研究の特徴

- ヒトゲノムDNA配列には、数百万箇所におよぶ個人差（**ヒトゲノム多様性**）が存在し、その一部が、それぞれの疾患に対するかかりやすさ（**疾患感受性**）、**臨床経過**、**薬剤応答性**などに関連すると考えられます。
- 生まれつき持っている（生殖細胞系列）ゲノムDNA配列は原則的に二次的影響によって変化しないので、臨床試料の解析に基づいて本質的病因に迫ることが可能です。
- 解析技術の発展により、先行研究に基づく仮説に依存しない**網羅的解析**が可能になっています（**ゲノムワイド関連解析**、**全ゲノムシーケンス解析**など）。
- 複雑な病態からみあう原因未解明の疾患の解析に有用なアプローチです。

ゲノム医学研究の目的



当研究グループにおいて進行中のプロジェクト

1) HLA領域遺伝子群およびNK受容体遺伝子群の多様性と疾患との関連の解析

- HLAはヒトの主要組織適合性複合体(MHC)です。HLA遺伝子群には顕著な多様性が存在し、抗原特異的免疫応答の個人差に関連します。当グループでは、これまで、HLA遺伝子群を塩基配列レベルで解析し、日本人集団における**膠原病・リウマチ性疾患**との関連報告してきました（表1）。しかし、その分子機構は未解明です。
- 現在、ロングリードシーケンス解析等により、これらの疾患に対するかかりやすさ（疾患感受性）の分子機構を説明しうる病因的バリエーションの同定を試みています。
- HLA-class Iの受容体であり、顕著な多様性を有する多重遺伝子ファミリーであるNK受容体遺伝子群(KIRファミリー、NKG2ファミリー等)のロングリードシーケンスによる解析も進めています(H.U.グループ中央研究所との共同研究)。

表1 当グループが報告してきた日本人集団における主な膠原病・リウマチ性疾患とHLAとの関連

疾患	HLA	アリル保有率 (%)		オッズ比	論文
		患者群	健常対照群		
強直性脊椎炎	B*27	83.3	0.5	1045	Yamaguchi et al., <i>Arthritis Rheum</i> 1995
関節リウマチ	DRB1*04:05	49.9	23.1	3.31	Oka et al., <i>PLoS One</i> 2014
	DRB1*13:02	7.2	15.8	0.42	
全身性エリテマトーデス	DRB1*15:01	25.6	13.7	2.17	Furukawa et al., <i>PLoS One</i> 2014
	DRB1*13:02	8.1	16.1	0.46	
MPO-ANCA陽性血管炎	DRB1*09:01	39.8	28.0	1.70	Kawasaki et al., <i>PLoS One</i> 2016
	DRB1*13:02	7.4	17.1	0.39	
全身性強皮症	DRB1*13:02	6.9	13.8	0.46	Furukawa et al., <i>PLoS One</i> 2016

疾患感受性アリル 疾患抵抗性アリル

2) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)の疾患感受性および間質性肺疾患(ILD)合併関連バリエーションの探索

- AAVは膠原病の中でも難治性のアンメット・ニーズであり、近年、患者数が増加しています。AAVはいくつかのサブタイプに分かれますが、東アジア集団とヨーロッパ集団では顕著な疫学的な違いが存在し、遺伝的背景が関与すると推測されます。
- 当グループでは、これまでに、日本人集団におけるAAVの疾患感受性に関連する遺伝因子を報告してきました（表2）。また、HLA遺伝子が、疾患感受性（Kawasaki et al., *PLoS One* 2016）（表1）や寛解後の再燃リスク（Kawasaki et al., *Front Immunol* 2023）に関連することを報告しました。
- 間質性肺疾患(ILD)は膠原病にしばしば合併する予後不良因子です。日本人AAVでは、特にILDの合併率が高い特徴があります。当グループでは、膠原病におけるILD合併関連バリエーションを探索し、これまでに、関節リウマチ（Juge et al., *N Engl J Med* 2018）およびAAV（Namba et al., *Ann Rheum Dis* 2019）におけるILD合併に、**MUC5B**遺伝子のバリエーションが関連することを報告してきました（図1）。
- 現在、AAVの疾患感受性およびILD合併に関連する遺伝因子を網羅的に探索するためのゲノムワイド関連研究(GWAS)等を進めています（東京女子医大、順天堂大、浜松医大ほかとの共同研究）。

表2 当グループから報告した日本人集団におけるHLA以外のAAV関連バリエーション

座位	アリル	AAVサブタイプ	オッズ比	論文
<i>IRF5</i>	rs10954213G	MPO-AAV	1.27	Kawasaki et al., <i>Genes Immun</i> 2013
<i>ETS1</i>	rs1128334A	PR3-AAV	1.72	Kawasaki et al., <i>J Hum Genet</i> 2018
<i>TERT</i>	rs2736100A	MPA	1.38	Kawasaki et al., <i>Arthritis Res Ther</i> 2020
<i>DSP</i>	rs2076295G	MPA	1.32	

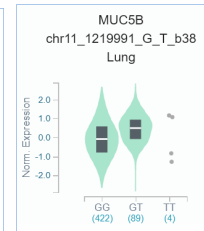
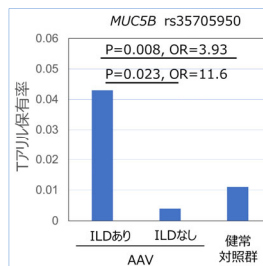


図1 日本人AAVにおけるILD合併と**MUC5B**バリエーションの関連
疾患感受性アリルTTは肺における**MUC5B**発現亢進に関連（Namba et al., *Ann Rheum Dis* 2019）

(GTEx Portal <https://www.gtexportal.org/home/>)

3) ゲノム難読領域に注目した膠原病疾患感受性バリエーションの探索

- これまでのGWASでは技術的に検出が困難な「ゲノム難読領域」と呼ばれる領域が存在し、未解明の疾患感受性バリエーションが多数このような領域に存在すると推定されます。当グループでは、それぞれの領域の特性に合わせて適切な解析法を用いた解析を施行し、新たな知見を報告しています。
- 日本人集団における全身性エリテマトーデス(SLE)および全身性強皮症(SSc)において、活性酸素産生システムNOX2複合体の構成要素である**NCF1**の機能低下型バリエーションが、疾患感受性に関連することを報告しました(Yokoyama et al., *Sci Rep* 2019)。SLEとの関連は、これまでに報告されたSLE感受性バリエーションの中でも、強いエフェクト・サイズを持っていました（図2）。死細胞クリアランスの低下がその分子機構と示唆されています。
- 動物実験等によりSScの病態形成への関与が示されていた転写因子**FLI1**遺伝子存在するマイクロサテライト(GAリピート)多型がSScの疾患感受性に関連することを見出しました（図3）（Yamashita et al., *Rheumatology* 2020）。

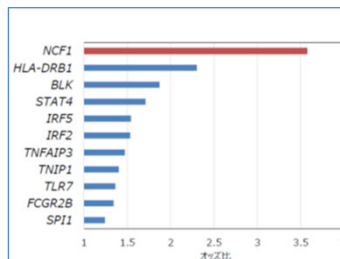


図2 当グループが報告してきた日本人SLE関連バリエーションのオッズ比

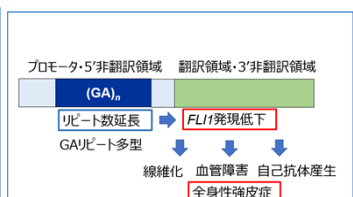


図3 ヒト**FLI1**遺伝子におけるGAリピート多型と全身性強皮症の関連から示唆される発症機序

当グループでは、学生さん自身による実験的解析（リアルタイムPCRやシーケンスによる遺伝型解析など）、あるいはゲノムワイド関連研究や次世代シーケンス解析のデータに基づいた遺伝統計学的解析、バイオインフォマティクス解析、およびそれらの結果の臨床的意義の考察について学ぶことが可能です。