

# 筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室

Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory

担当教員:川崎綾、土屋尚之  
連絡先:a-kawasaki@md.tsukuba.ac.jp  
場所:医学系学系棟 372

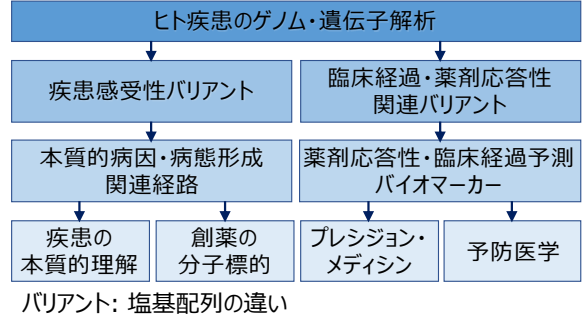
## ヒトゲノム解析のアプローチにより難治性免疫疾患である 膠原病・リウマチ性疾患の病因・病態解明、バイオマーカー探索を進めています

### ヒトゲノム解析に基づく疾患研究

- ✓ ヒトゲノムDNA配列の個人差 (ヒトゲノム多様性) は、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
- ✓ 生殖細胞系列のゲノム配列は原則的に二次的影響によって変化しない→本質的病因に迫ることが可能

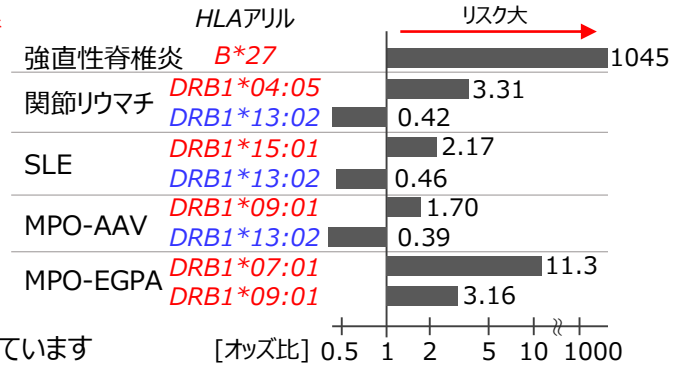
### 当研究室の解析対象疾患

膠原病・リウマチ性疾患: 全身性炎症性疾患で自己免疫が病因・病態に関与、疾患発症に遺伝因子が寄与  
主にANCA関連血管炎(AAV)、全身性エリテマトーデス(SLE)、強直性脊椎炎を解析



### HLA遺伝子領域の解析

- ✓ HLA遺伝子は、さまざまな疾患の発症リスクや抵抗性に関連
- ✓ リウマチ・膠原病とHLAアレルの関連を報告(右図)



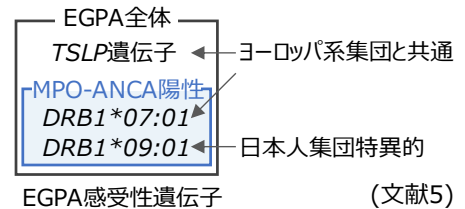
疾患感受性アレル: 患者群で増加  
疾患抵抗性アレル: 患者群で減少

(文献 1 - 5)

- ✓ ロングリードシーケンス解析等により詳細な解析を進めています

### 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)のゲノム解析

- ✓ ゲノムワイド関連研究(GWAS)と候補遺伝子アプローチによりAAV発症や重症合併症の間質性肺疾患(ILD)の合併と関連するバリエーションの探索を行っています
- ✓ 疾患感受性アレルであるHLA-DRB1\*09:01とMPO-ANCA陽性血管炎(MPO-AAV)における再燃リスクとの関連を報告(文献6)
- ✓ EGPA(AAVのサブセットの1つ)の感受性バリエーションを報告(右図)  
TSLP: アレルギー性炎症、好酸球活性化に関わる遺伝子
- ✓ ILD合併関連遺伝子としてMUC5B遺伝子を同定(文献7)  
MUC5B: 気道粘液の構成成分をコードする遺伝子



### 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

- ✓ 「ゲノム難読領域」に位置するNCF1遺伝子のバリエーションが日本人SLEと非常に強く関連(オッズ比:3.57)することを報告(文献8)  
NCF1: 活性酸素の産生に関わる遺伝子
- ✓ GWASやショートリードシーケンスでの解析が困難 → ロングリードシーケンス解析によるアプローチ
- ✓ NCF1遺伝子全長のSLE発症への寄与を解析中です

文献 1)Yamaguchi et al., Arthritis Rheum 1995, 2)Oka et al., PLoS One 2014, 3) Furukawa et al., PLoS One 2014, 4)Kawasaki et al., PLoS One 2016, 5)Kawasaki et al., medRxiv 2025, 6) Kawasaki et al., Front Immunol 2023, 7) Namba et al., Ann Rheum Dis 2019, 8) Yokoyama et al., Sci Rep 2019.

当研究室では、実験的手法 (リアルタイムPCR、シーケンス解析など)、遺伝統計学(GWASを含む)、基礎的なバイオインフォマティクスによる疾患研究を学ぶことができます