

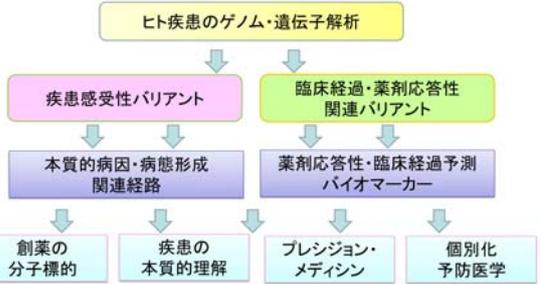
# 分子遺伝疫学研究室

Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory

連絡先: tsuchiya@md.tsukuba.ac.jp  
医学学系棟332, 372, 374

ヒトゲノム解析のアプローチにより、全身性免疫疾患・炎症性疾患である膠原病の病因・病態解明、バイオマーカーの探索を進めています。

## ゲノム医学研究の目的



## 主な研究対象疾患

- 抗好中球細胞質抗体関連血管炎(ANCA-associated vasculitis [AAV])
- 全身性強皮症(systemic sclerosis [SSc])
- 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus [SLE])
- その他の膠原病および類縁疾患

## Key Words

膠原病、自己免疫疾患、ヒトゲノム多様性、シーケンス、遺伝統計学、バイオインフォマティクス

## 研究室構成員 (2021年度予定)

教員	学群生
土屋 尚之	医学類 3名
川崎 綾	医療科学類 2名
大学院生	客員研究員 1名
博士課程 2名	
修士課程 1名	

## 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, 2019)、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シックリサーチカンファレンス優秀演題賞(2018)

## 最近の研究成果から

## NADPH oxidase subunitをコードするNCF1 の機能減弱型バリエーションと全身性エリテマトーデス、全身性強皮症の関連

- 近年、アジア系集団におけるImmunoChip解析で、GTF2I-NCF1領域とSLE、Sjögren症候群との関連が報告された
- 当該領域のなかで、NCF1遺伝子のアミノ酸置換p.Arg90His (rs201802880A)がSLEと関連することを日本人集団で確認した
- これは、これまでに検討された日本人SLE関連コモンバリエーションとして、最も顕著な関連であった
- 全身性強皮症の疾患感受性とも関連することを初めて報告した
- リスクアレルは活性酸素産生減弱に関連し、活性酸素低下が死細胞由来核酸リアランス低下を介してtype I interferon産生誘導と核酸に対する自己免疫を誘導する可能性が示唆される (Yokoyama N, et al. *Sci Rep* 2019; 9, 16366)

## 当研究室で検討してきた日本人SLE関連バリエーション

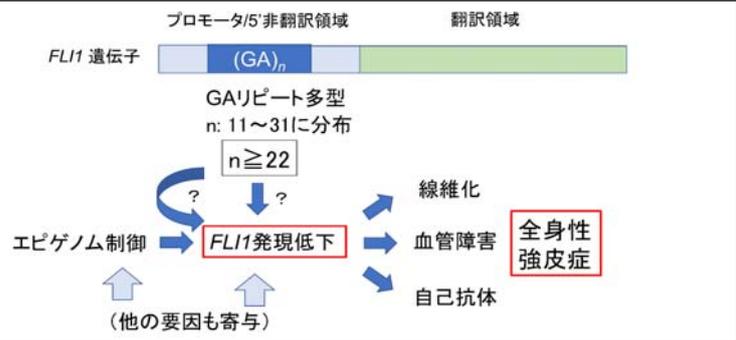
座位	リスクアレル	オッズ比	95%信頼区間	健常日本人集団におけるリスクアレル頻度(%)	ref
NCF1	rs201802880A	3.57	2.99-4.28	19.6	Yokoyama et al. 2019
HLA-DRB1	15:01	2.30	1.74-3.06	6.6	Hachiya et al. 2016
BLK	rs13277113A	1.87	1.47-2.40	65.2	Ito et al., 2009
STAT4	rs7574865A	1.71	1.36-2.15	33.5	Kawasaki et al., 2008
IRF5	rs41298401	1.54	1.08-2.18	87.0	Kawasaki et al., 2008
IRF2	rs66801661A	1.53	1.19-1.96	6.9	Kawasaki et al., 2014
TNFAIP3	rs2230926G	1.47	1.03-2.09	7.5	Kawasaki et al., 2010
TNIP1	rs7708392C	1.40	1.13-1.74	76.5	Kawasaki et al., 2010
TLR7	rs3853839G	1.36	1.06-1.75	69.3	Kawasaki et al., 2011
FCGR2B	rs1050501C	1.34	1.00-1.79	22.4	Kyogoku et al., 2002
SPI1	rs1057233T	1.24	1.02-1.51	61.0	Hikami et al., 2011

(allele model)

## 全身性強皮症におけるFLI1遺伝子マイクロサテライト多型の関連

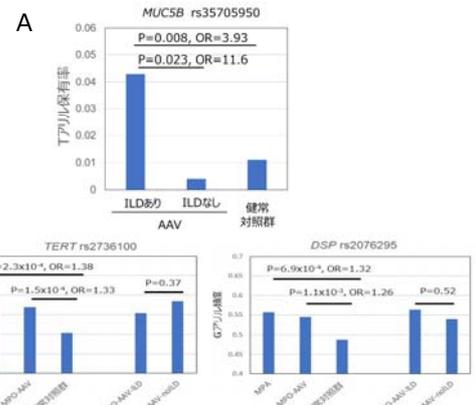
- SScは皮膚および臓器の線維化、血管障害、自己抗体産生を特徴とする難治性膠原病である
- 国内外のゲノムワイド関連研究により報告されている疾患感受性アレルのほとんどは他の膠原病と共通であり、SScに特徴的な線維化や血管障害を説明しがたい
- 近年、転写因子FLI1発現低下が動物モデルにおいて線維化、血管障害、自己抗体産生を来すことが注目されている
- われわれは、FLI1遺伝子promoter/5'非翻訳領域に位置するGAリピート多型において、リピート回数が22回以上のアレルがSSc疾患感受性に関連することを報告した
- SScリスクアレルはETS1発現低下に関連することを確認した

(Yamashita K et al., *Rheumatology* 2020;59:3553-62)



## 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

- 難治性全身性血管炎であるAAVは、東アジア集団とヨーロッパ系集団に顕著な疫学的差異が存在する
- われわれは、ゲノムワイドアプローチ、候補遺伝子アプローチを併用して、日本人集団におけるAAV疾患感受性バリエーション探索を進めている
- ILDは膠原病に合併する予後不良因子であり、日本人集団において合併率が高く、遺伝的背景の関与が想定されるが、関連遺伝子は未解明
- 国際共同研究により、関節リウマチにおけるILD合併と、特発性肺線維症(IPF)リスクバリエーションMUC5B rs35705950Tとの関連を報告した(Juge et al., *N Engl J Med* 2018;379:2209-19)
- MUC5BはAAVにおけるILD合併にも顕著に関連することを報告した (Namba et al., *Ann Rheum Dis* 2019;78,1144-6)(図A)
- IPFリスクバリエーションTERT rs2736100A, DSP rs2076295GはILD合併ではなく、AAVの疾患感受性に関連することを報告した (Kawasaki et al., *Arthritis Res Ther* 2020;22:246)(図B)



## 最近5年間の主要論文 (2016~)

1. Kawasaki A, Namba N, Sada K-e, et al. Association of TERT and DSP variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 246. doi: 10.1186/s13075-020-02347-0.
2. Yamashita K, Kawasaki A, Matsushita T, et al. Association of functional (GA)n microsatellite polymorphism in the FLI1 gene with susceptibility to human systemic sclerosis. *Rheumatology* 2020; 59:3553-62. doi: 10.1093/rheumatology/keaa306.
3. Tsuchiya N, Kawasaki A. HLA-DRB1 and FCGR2B: highlights of the first genome-wide association study of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1, e2-e3.
4. Yokoyama N, Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, et al. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. *Sci Rep* 2019; 9, 16366.
5. Namba N, Kawasaki A, Sada K-e, et al. Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2019;78,1144-6.
6. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018;379:2209-2219.
7. Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, et al. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet* 2018;63:55-62.
8. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, et al. Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1150-8.
9. Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, et al. Association of HLA-G 3' untranslated region polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *PLoS ONE* 2016;11:e0158065.
10. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, et al. Protective role of HLA-DRB1\*13:02 against microscopic polyangiitis and MPO-ANCA positive vasculitides in a Japanese population: a case-control study. *PLoS ONE* 2016; 11: e0154393.
11. Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, et al. Human leukocyte antigen and systemic sclerosis in Japanese: The sign of the four independent protective alleles, DRB1\*13:02, DRB1\*14:06, DQB1\*03:01, and DPB1\*02:01. *PLoS ONE* 2016;11:e0154255.