

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

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])
- 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus [SLE])
- 全身性強皮症(systemic sclerosis [SSc])
- 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、シークエンス、遺伝統計学、バイオインフォマティクス

研究室構成員（2022年度予定）

教員

土屋 尚之
川崎 綾
大学院生
博士課程 1 名

学群生

医学類 2 名
医療科学類 2 名
客員研究員 2 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ーシックリサーチカンファレンス優秀演題賞(2018)
医学類：校友会賞(2020)

進行中の研究プロジェクト

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

- 抗原特異的免疫応答の個人差に関連するHLA遺伝子群を塩基配列レベルでタイピングし、これまで表1のような免疫疾患との関連を報告してきました。
- HLA領域には多数の機能的バリエーションが存在します。現在、ロングリード次世代シークエンス解析により、検出された疾患感受性および抵抗性アレルの関連の分子機構の解明を進めています。
- HLA-class Iの受容体であり、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(NKG2ファミリー、KIRファミリー等)の解析も進めています。

表 1 当グループから報告した日本人集団における膠原病とHLA-DRB1との関連

疾患	HLAアレル	アレル保有率 (%)		オッズ比	論文
		cases	controls		
関節リウマチ (RA)	DRB1*04:05	49.9	23.1	3.31	Oka et al., PLoS One 2014
	DRB1*13:02	7.2	15.8	0.42	
全身性エリテマトーデス (SLE)	DRB1*15:01	25.6	13.7	2.17	Furukawa et al. PLoS One 2014
	DRB1*13:02	8.1	16.1	0.46	
MPO-ANCA陽性血管炎 (MPO-AAV)	DRB1*09:01	39.8	28.0	1.70	Kawasaki et al. PLoS One 2016
	DRB1*13:02	7.4	17.1	0.39	
全身性強皮症 (SSc)	DRB1*13:02	6.9	13.8	0.46	Furukawa et al. PLoS One 2016
疾患感受性アレル 疾患抵抗性アレル					

2) 抗好中球細胞質抗体関連血管炎(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であり、アンメット・ニーズとなっています。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、遺伝的背景の違いが関与すると推測されます。
- 当グループでは、これまでに、ターゲット遺伝子解析により、日本人集団におけるAAVの遺伝因子を報告してきました（表 1，表 2）。
- 間質性肺疾患(ILD)は膠原病にしばしば合併し、予後不良に関連します。日本人集団における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)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探索するためのGWASを進めています。

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

遺伝子	アレル	AAVサブタイプ	オッズ比	論文
IRF5	rs10954213G	MPO-AAV	1.27	Kawasaki et al., Genes Immun 2013
ETS1	rs1128334A	PR3-AAV	1.72	Kawasaki et al., J Hum Genet 2018
TERT	rs2736100A	MPA	1.38	Kawasaki et al., Arthritis Res Ther 2020
DSP	rs2076295G	MPA	1.32	

図 1 日本人AAVにおけるILD合併とMUC5B rs35705950Tの関連 (Namba et al., Ann Rheum Dis 2019)

3) 全身性エリテマトーデス(SLE)の遺伝素因におけるNADPH oxidase (NOX2) complexの役割の検討

- 近年、アジア系集団におけるSLEのGWASにより、強い関連が示唆されていた染色体領域の解析により、活性酸素産生システムである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、日本人集団においてもSLEの疾患感受性に強く関連することを見出しました(Yokoyama et al., Sci Rep 2019)。
- この関連は、意外なことに、これまで最も強いと遺伝因子と考えられてきたHLAをはじめとする獲得免疫系の遺伝子よりもはるかに強い効果量を持っていました（図 2）。
- NCF1は、強い相同性を持つ複数の偽遺伝子の存在により、GWASでは解析が困難です。そこで、ロングリード次世代シーケンサーを利用し、NCF1およびNOX2 complexを構成するほかの遺伝子群のバリエーション解析を行い、活性酸素産生システムの遺伝的多様性のSLE発症における役割の包括的な解析を進めています。

図 2 当グループがこれまでに報告してきた日本人におけるSLE関連バリエーション (Kyogoku et al., 2002, Kawasaki et al., 2008, 2010, 2011, 2014, Ito et al., 2009, Hikami et al., 2011, Hachiya et al., 2016, Yokoyama et al., 2019)