

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、創薬の分子標的、precision medicineや予防医学に有用な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])
- 強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis [AS])
- 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 (2023年度予定)

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

進行中の主な研究プロジェクト

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

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アリル	アリル保有率 (%)		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
疾患感受性アリル 疾患抵抗性アリル					

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のアンメット・ニーズです。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の疾患感受性とIRF5 (Kawasaki et al., *Genes Immun* 2013)、ETS1 (Kawasaki et al., *J Hum Genet* 2018)、TERT、DSP (Kawasaki et al., *Arthritis Res Ther* 2020)の関連を報告してきました。
- 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) (図1) 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あり、日本人AAVに高率に合併します。当グループでは、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ました (図2)。
- 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。

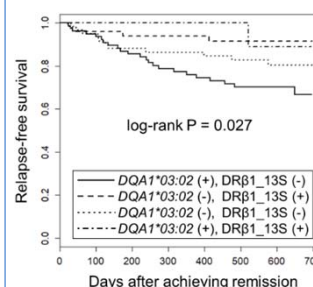


図1 MPO-AAVにおける寛解後の再燃とHLA-class IIの関連

疾患感受性に関連するHLA-DRB1*09:01-DQA1*03:02-DQB1*03:03ハプロタイプが寛解導入後の再燃リスクにも関連し、DQB鎖position 13にSerを持つアリルの保有が再燃抵抗性に関連(Kawasaki et al., *Front Immunol* 2023)

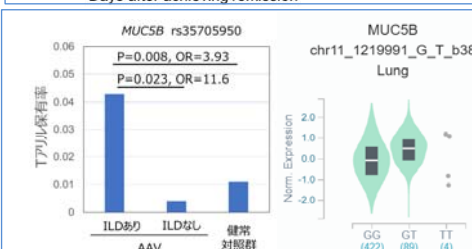


図2 AAVにおけるILD合併とMUC5B バリエーションの関連
rs35705950TアリルはILD合併リスクに強く関連する。このアリルは肺におけるMUC5B発現亢進に関連する (Namba et al., *Ann Rheum Dis* 2019)

(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」(“Dark region”)に多数の未解明の疾患感受性バリエーションが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、以下のよう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・サイズを持っていた (図3)。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遺伝子に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4) (Yamashita et al., *Rheumatology* 2020)。

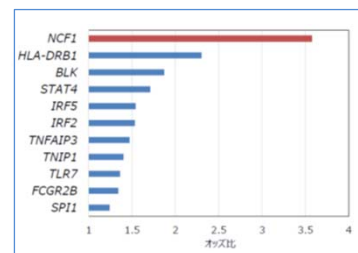


図3 当グループが報告してきた日本人SLE関連バリエーションのオッズ比 (Yokoyama et al., *Sci Rep* 2019)

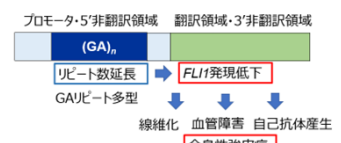


図4 ヒトFLI1遺伝子におけるGAリピート多型と全身性強皮症の関連から示唆される発症機序
Yamashita et al., *Rheumatology* 2020)

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。