

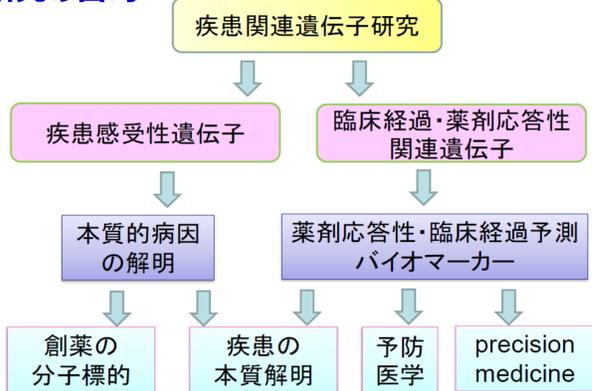
分子遺伝疫学研究室

Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory

ヒトゲノム解析に基づく
膠原病の病因・病態関連遺伝子解析

連絡先: mge.tsukuba@gmail.com

研究の目的



主な研究対象疾患

- 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)
- 全身性強皮症(SSc)
- 全身性エリテマトーデス(SLE)
- 多発性筋炎、皮膚筋炎(IIM)

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(2018)、校友会賞(2018)
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)

2020年度構成員

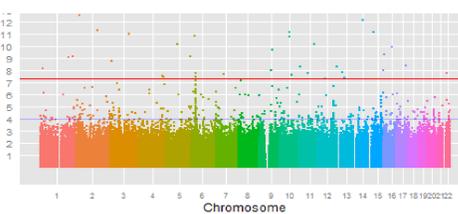
教員		学群生	
土屋 尚之		医学類	4名
川崎 綾		医療科学類	2名
大学院生		客員研究員	1名
博士課程	3名		
修士課程	1名		

最近の研究から (●背景、✓研究室の成果、計画)

1. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)のゲノムワイド関連研究(GWAS)に基づく疾患感受性バリエーションの探索

- AAVは臨床病型により顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)および分類不能型(UC)に分類される。
- ANCAは抗原特異性により、myeloperoxidase(MPO)-ANCA、proteinase 3(PR3)-ANCAに分類される。
- 欧米と日本を含む東アジア集団ではAAVの疫学に大きな違いがある。
- 疫学的差違の背景に遺伝子因子の違いが存在すると想定されるが、
- アジア集団におけるAAVのゲノム解析は進展していない。
- ✓ 厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」の枠組みによる多施設共同研究において、ゲノム解析を担当し、アジア集団初のGWASを施行 (投稿中)
- ✓ 複数の新規疾患感受性候補領域を同定し、replication setによる確認研究、候補領域における病因的バリエーションの同定が進行中

	ヨーロッパ系集団	東アジア集団
臨床分類	GPAが多数を占める	MPAが多数を占める
ANCA	PR3-ANCAが多数を占める	MPO-ANCAが多数を占める
GPA	ほとんどがPR3-ANCA	PR3-ANCAとMPO-ANCAが半々



2. 日本人集団における膠原病とHLAの関連研究と病因的バリエーションの探索

- HLA領域は多くの免疫疾患において最も強い遺伝子因子
- 関連の機序は未解明
- ✓ MPO-ANCA関連血管炎感受性とDRB1*09:01-DQB1*03:03ハプロタイプとの関連を発見
- ✓ DRB1*13:02が複数の膠原病に共通する抵抗性因子であることを発見
- ✓ HLA領域シーケンスに基づく病因的バリエーションの特定と関連の機序の解明が進行中

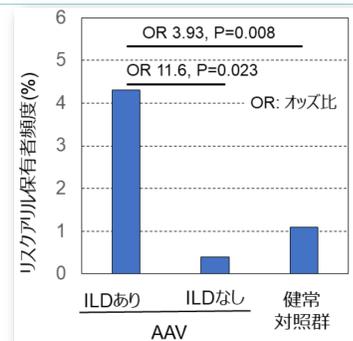
疾患	HLAアリル	患者群陽性率(%)	健常群陽性率(%)	オッズ比	論文
関節リウマチ (n=1480)	DRB1*04:05	49.9	23.1	3.31	Oka et al., <i>PLoS One</i> 2014
	DRB1*13:02	7.2	15.8	0.42	
全身性エリテマトーデス (n=848)	DRB1*15:01	25.6	13.7	2.17	Furukawa et al. <i>PLoS One</i> 2014
	DRB1*13:02	8.1	16.1	0.46	
MPO-ANCA陽性血管炎 (n=377)	DRB1*09:01	39.8	28.0	1.70	Kawasaki et al. <i>PLoS One</i> 2016
	DRB1*13:02	7.4	17.1	0.39	
全身性強皮症 (n=463)	DRB1*13:02	6.9	13.8	0.46	Furukawa et al. <i>PLoS One</i> 2016

3. 膠原病における間質性肺疾患(ILD)合併関連バリエーションの探索

- ILD: 関節リウマチ、全身性強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎、ANCA関連血管炎(AAV)などに合併
- 予後不良因子
- 日本人集団において高率に合併→遺伝的背景の関与が示唆されるが、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MUC5Bバリエーションとの関連を報告
- ✓ MUC5BバリエーションがAAVにおけるILD合併にも顕著に関連することを発見
- ✓ 他のILD合併関連遺伝子を探索中

- RAにおけるILD合併の有無とMUC5B 上流のSNV rs35705950Tとの関連を、フランスのグループを中心とする国際共同研究により解析
- MUC5B rs35705950TはILD非合併RA群と比較してILD合併RA群に有意に増加 (オッズ比 3.1, P = 7.4 × 10⁻⁵)

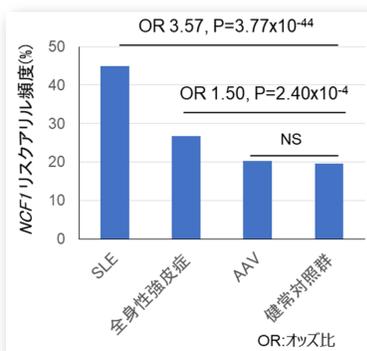
(Juge P-A, et al., *N Engl J Med* 2018)



(Namba, et al. *Ann Rheum Dis* 2019)

4. 膠原病におけるNCF1 遺伝子(NADPH oxidase subunitをコード)の機能減弱型バリエーションの顕著な関連

- 近年、アジア系集団におけるゲノムワイド関連解析で、第7染色体に位置する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 が顕著にSLEと関連することを日本人集団で確認した
- ✓ 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
- ✓ リスクアリルは活性酸素産生減弱に関連することから、活性酸素産生低下と自己免疫疾患の関連のさらなる検討を計画



(Yokoyama et al. *Sci Rep* 2019)

関連の分子機序に関する仮説



最近5年間の主要論文

1. 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.
2. Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, 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.
3. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Role of deleterious single nucleotide variants in the coding regions of TNFAIP3 for Japanese autoimmune hepatitis with cirrhosis. *Sci Rep* 2019;9:7925.
4. 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.
5. Juge P-A, Lee JS, Ebsstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018;379:2209-2219.
6. 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.
7. 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.
8. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type. *J Hum Genet* 2017;62:481-4.
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.
12. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, et al. Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene. *Ann Rheum Dis* 2015;74:e19.