

# 高安病と潰瘍性大腸炎の合併と遺伝的類似性

2015年4月28日

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 特定助教 寺尾 知可史

京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 助教 吉藤 元

## 研究成果の概要

1. 高安病患者 470 名を解析し、6.4%(95%信頼区間 4.3-9.0%)に潰瘍性大腸炎を合併することを示した。
2. 合併患者は非合併患者よりも若年発症で、疾患感受性遺伝子 HLA-B\*52:01 を有する割合が高かった。
3. HLA 以外の多くの遺伝因子も両疾患は共有しており、共通の病態があることが示唆された。

京都大学大学院医学研究科ゲノム医学センター・寺尾知可史 特定助教(現ハーバード大学博士研究員)及び医学部附属病院免疫・膠原病内科・吉藤元 助教を中心とする多施設共同研究グループは、14 施設 470 名の高安病(高安動脈炎、以下 TAK)患者さんデータを用いて、炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎(以下 UC)の合併が多いこと、合併例の特徴、両疾患が遺伝的に類似性を示すことを明らかにしました。

## 本研究の背景

TAK は大動脈及びその主要な枝を侵す稀な血管炎で、本邦で 5000-10000 人の患者さんがいると推定されています。ヒト白血球の血液型である HLA-B\*52:01 が発症に関わっているほか、2013 年に本グループは全ゲノム関連解析によって *IL12B* を含む新規 2 遺伝子領域が発症に関わっていることを明らかにしました。炎症性腸疾患は UC とクローン病からなる疾患群で、本邦で約 20 万人の患者さんがいます。炎症性腸疾患は比較的患者数が多く、「ありふれた疾患(common disease)」と言えます。TAK においては UC の合併が時に見られ、症例報告が多くなされてきましたが、実際にどれほどの合併があり、合併例の特徴は何か、と言ったことは不明でした。これは、TAK 自体が稀な疾患であり、症例を集めることが容易でないことが原因と考えられます。実際に、これまで両疾患の合併については一例または数例の合併例の報告のみで、100 例以上の患者さんを対象に合併を調べた報告はありませんでした。

## 本研究の概要

我々はこれまでの遺伝子研究で培った施設間ネットワークを用いて日本各地の 14 施設から 470 例の患者さん情報を蓄積して解析しました。その結果、470 例中 30 例に UC の合併があることが分かりました。この割合(6.4%(95%信頼区間 4.3-9.0%))は、UC の有病率(約 0.11%)を遥かに上回るものでした。次に、合併例の臨床的特徴を調べました。その結果、合併例は非合併例に比してより早期に(約 6 歳早く)TAK を発症していることが分かりました(p 値 0.0070)。一方で、大動脈弁閉鎖不全症や虚血性心疾患、脳梗塞といった重篤な合併症には明らかな差は認められませんでした。遺伝因子について調べると、HLA-B\*52:01、*IL12B* の多型の両方ともに合併例に多い傾向がありましたが、特に HLA-B\*52:01 は合併例に強く関連していました(図 1A, p 値  $1.0 \times 10^{-5}$ , オッズ比 12.14 (95%信頼区間 2.96-107.23))。

次に、両疾患の遺伝的類似性を調べました。UC は世界的に多い疾患であり研究が進んでおり、これまでに 100 以上の関連遺伝子が分かっています。それらの内、非 HLA の遺伝子多型について UC 非合併の TAK における関連を調べました。そうすると、UC のリスクになる多型は TAK でもリスクになり、UC になり

くい多型は TAK にもなりにくいことが分かり (p 値 0.0054)、さらにそのなりやすさ/なりにくさの程度も両疾患で相関することが分かりました (図 1B, p 値 0.0012)。このことから、両疾患の遺伝的背景は共通している部分が大きいことが分かりました。

## 本研究の意義

本研究は、比較的稀な疾患でも多施設共同研究で多くの症例を集めて解析することにより、合併症の頻度・合併例の臨床的特徴と関連遺伝子・両疾患の遺伝的な類似性という重要な医学的エビデンスを提示できたことに大きな意義があります。HLA-B\*52:01 は両疾患に関わる遺伝因子ですが、非合併例に比して合併例にオッズ比 12 という驚くべき高さで関わっていました。これは、合併した両疾患の進展に、HLA-B\*52:01 が極めて重要な役割を果たしていることを示しています(\*)。また、非 HLA 領域でも共通した遺伝因子が多く、各遺伝因子の寄与度も類似していることは、両疾患に共通の分子ネットワークが関連しており、両疾患の病態が近いことを示唆しています。TAK と UC の病態の類似性は、UC を含む炎症性腸疾患に用いられている薬剤が TAK においても有効である可能性を想起させるものです。稀な疾患は検体を集めることが難しく、その疾患のために薬剤が開発されることも難しいのですが、本研究のように、症例を蓄積して他の common disease との病態の近さを証明できれば、common disease における治療を導入することによって希少疾患の新規治療の開発へとつながる可能性があると思われま。

(\*ただし合併例の一部には、HLA-B\*52:01 を持たない患者さんもいらっしゃいます。)

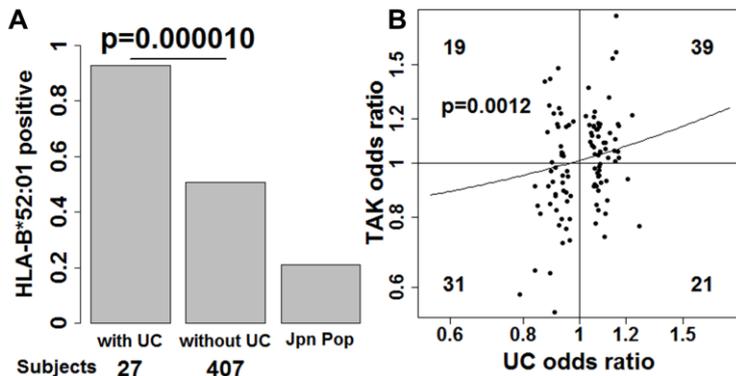


図 1. TAK と UC の遺伝的背景は共有している部分が大きく、HLA-B\*52:01 が特に重要である。

A. HLA-B\*52:01 を持つ合併例 (TAK, UC) ・非合併例 (TAK) ・一般日本人の割合。

B. UC 関連遺伝子の、TAK および UC における寄与度の比較。

本研究成果は、英文誌「Arthritis and Rheumatology」誌の電子版に 2015 年 4 月 30 日 (米国東部時間) に発表予定です。それまでは報道を控えて下さるようお願いします。

## 本論文

Takayasu arteritis and ulcerative colitis –high concurrence ratio and genetic overlap.

Chikashi Terao, Takayoshi Matsumura, Hajime Yoshifuji, Yohei Kirino, Yasuhiro Maejima, Yoshikazu Nakaoka, Meiko Takahashi, Eisuke Amiya, Natsuko Tamura, Toshiki Nakajima, Tomoki Origuchi, Tetsuya Horita, Mitsuru Matsukura, Yuta Kochi, Akiyoshi Ogimoto, Motohisa Yamamoto, Hiroki Takahashi, Shingo Nakaya, Kazuyoshi Saito, Yoko Wada, Ichiei Narita, Yasushi Kawaguchi, Hisashi Yamanaka, Koichiro Ohmura, Tatsuya Atsumi, Kazuo Tanemoto, Tetsuro Miyata, Masataka Kuwana, Issei Komuro, Yasuharu Tabara, Atsuhisa Ueda, Mitsuaki Isobe, Tsuneyo Mimori, Fumihiko Matsuda. *Arthritis and Rheumatology* (in press)