

# 東アジアの潰瘍性大腸炎・クローン病に特徴的な遺伝子多型を解明

日・中・韓の1万人以上の解析から320か所の疾患感受性遺伝子が明らかに

## <発表のポイント>

- 中国・韓国・日本の炎症性腸疾患患者1万人以上の大規模遺伝子多型<sup>注1</sup>解析に成功
- 東アジア人に特徴的な80か所の疾患感受性遺伝子<sup>注2</sup>を同定し、欧米人も併せた解析によって320か所もの疾患感受性遺伝子を同定
- 炎症性腸疾患の発症リスク予測法の開発やアジア人向け治療薬の開発に期待

## 概要

潰瘍性大腸炎<sup>注3</sup>やクローン病<sup>注4</sup>といった炎症性腸疾患は、大腸および小腸の粘膜に慢性炎症・潰瘍が生じる原因不明の遺伝性疾患で、国の指定難病となっています。これまで、主に欧米で大規模な遺伝学的解析が行われてきましたが、アジア人には結果がそのまま当てはまらないこともありました。東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の角田洋一講師および正宗淳教授らと、九州大学、国立国際医療研究センター、京都大学による日本の共同研究チームは、中国、韓国、そして米国の研究グループとの国際共同研究を通して、日本人を含む東アジア人の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）に特徴的な80か所の感受性遺伝子を報告しました。さらに、欧米人も含めた解析で、320か所の感受性遺伝子を同定しました。本研究は、1万人を超える東アジア人の炎症性腸疾患患者の大規模な遺伝子解析を行った世界で初めての報告です。本研究成果は、日本人を含む東アジア人における炎症性腸疾患の発症リスク予測法や東アジア人に有用な治療薬の開発への貢献が期待されます。

本研究成果は、2023年5月8日午後4時（現地時間、日本時間5月9日午前0時）*Nature Genetics* 誌（電子版）に掲載されました。

## 背景と研究手法・結果

潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患は、大腸および小腸の粘膜に慢性炎症・潰瘍が生じる原因不明の疾患で、国の指定難病となっています。その患者数は世界で600万人以上、国内でも29万人以上で、現在も増加を続けています。これらの炎症性腸疾患は、生まれ持った遺伝的要因と、食事や腸内細菌、喫煙といった環境的要因との相互作用で発症すると考えられています。遺伝的要因として、主に欧米人（白人）を対象とした解析から、これまでに、病気のなりやすさに関与する200か所以上の遺伝子領域（疾患感受性遺伝子）が明らかになっていました。しかし、人種によって遺伝的な背景がことなるため、欧米での結果がそのままアジア人ではあてはまらないこともよくありました。一方で、アジア人では炎症性腸疾患が欧米よりも少なかったこともあり、これまで欧米に比べると小規模な遺伝子解析ばかりで、大規模な解析は行われてきませんでした。

今回、東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野の角田洋一（かくた よういち）講師および正宗淳（まさむね あつし）教授、同高度教養教育・学生支援機構の木内喜孝（きのうちよしたか）教授、九州大学病院消化内科の梅野淳嗣（うめの じゅんじ）助教、国立国際医療研究センター研究所ゲノム医科学プロジェクトの河合洋介（かわい ようすけ）副プロジェクト長、徳永勝士（とくなが かつし）プロジェクト長、京都大学学際融合教育

研究推進センタースーパーグローバルコース医学生命系ユニットの長崎正朗（ながさき まさお）特定教授（当時）の共同研究チームは、米国ブロード研究所(Prof. Hailiang Huang)、中国上海市第十人民医院（Prof. Zhanju Liu）、韓国蔚山大学（Prof. Kyuyoung Song）らとの国際共同研究を実施し、遺伝的によく似た背景をもつ中国人、韓国人、そして日本人の1万4千人以上の患者さんの遺伝子を解析することに成功しました(図1)。その結果、東アジア人での炎症性腸疾患に特徴的な80か所の感受性遺伝子が確認されたほか(図2)、欧米人とも合わせた人種横断的な解析ではさらに新規に81か所の遺伝子を発見し、これまで知られていたものと合わせ炎症性腸疾患の感受性遺伝子320か所を明らかにしました(図3)。これまで欧米人で主に解析されてきた中で、今回、異なる人種の解析を加えることで遺伝要因の解明が一気に進みました。

結論：今回の研究結果は、これまでは欧米人のデータをもとに開発が進んでいた治療薬や病気の予想法などが、日本人を含む東アジア人でも活用できるようにするために重要な知見です。遺伝要因がわかることで、新しい治療薬の開発や、個人ごとの病気のなりやすさの予想、病気になったあとの患者さんにあった適切な治療法の予想ができるようになる可能性があります。今後、炎症性腸疾患になりやすい体質や、アジア人に適切な治療法などの解明が進んでいくことが期待されます。

## 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム創薬基盤推進研究事業「チオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C 遺伝子多型検査キットの開発を軸とした炎症性腸疾患におけるゲノム実用化フレームワークの確立」（研究代表者 角田洋一）、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「クラウド計算環境を利用したゲノム医科学研究の倫理・技術課題の調査と実践」（研究代表者 徳永勝士）、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業・先端ゲノム研究開発「日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用」（研究代表者 徳永勝士）、科研費（JP21K07884, JP21K07955）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の支援を受けて行われました。

### <用語説明>

- 注1. 遺伝子多型：DNAは4種類の塩基（A,G,T,C）の配列によって遺伝情報が構成されています。大部分の配列はみなさんで共通ですが、ところどころにバリエーションが存在し、極めて稀なものを変異、比較的好くあるものを多型と呼びます。
- 注2. 感受性遺伝子：疾患（病気）のなりやすさを規定する遺伝子およびその領域を意味します。その領域にある遺伝子多型によって病気になりやすい・なりにくいという先天的な体質の一部が決定されています。
- 注3. 潰瘍性大腸炎：血便などで発症する原因不明の大腸炎で、国の指定難病です。若年で発症することが多いですが、比較的高齢で発症することがあります。長く炎症が持続すると大腸がんを合併するリスクが高くなるため、定期的な内視鏡検査などをしながら炎症をコントロールしていく必要があります。

注4. クロウン病：主に小腸や大腸に原因不明の潰瘍などの炎症をきたす難治性の慢性腸炎で国の指定難病です。若年で発症することが多く、長期にわたって定期的な検査や治療が必要となります。

## 炎症性腸疾患の感受性遺伝子

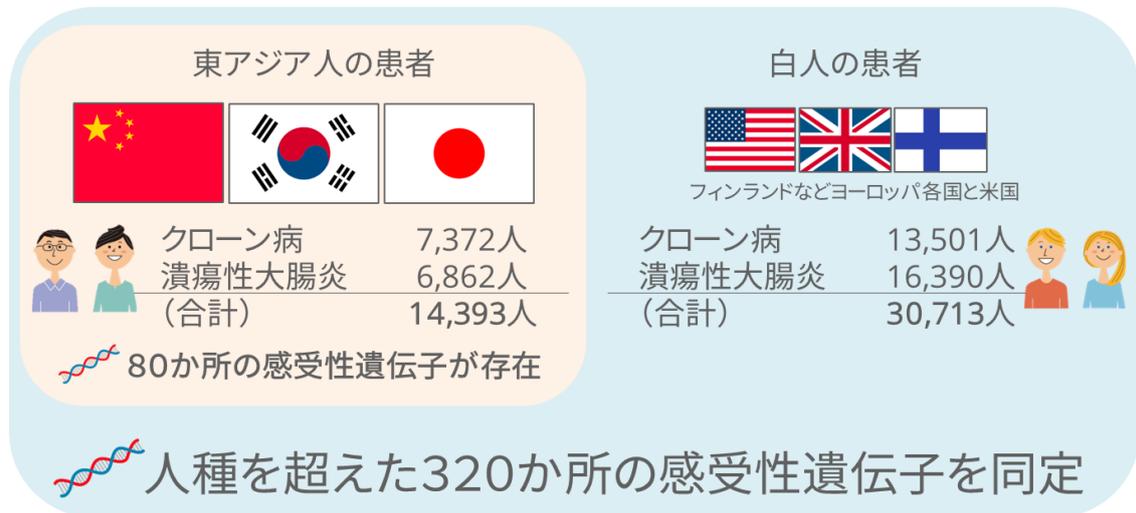


図1. 研究の概要

東アジアの1万4千人以上の炎症性腸疾患患者で遺伝子解析を行い、東アジア人で重要な80か所の感受性遺伝子を同定された。そこに、白人のデータも加えて人種横断的に解析し、320か所の疾患感受性遺伝子を同定した。

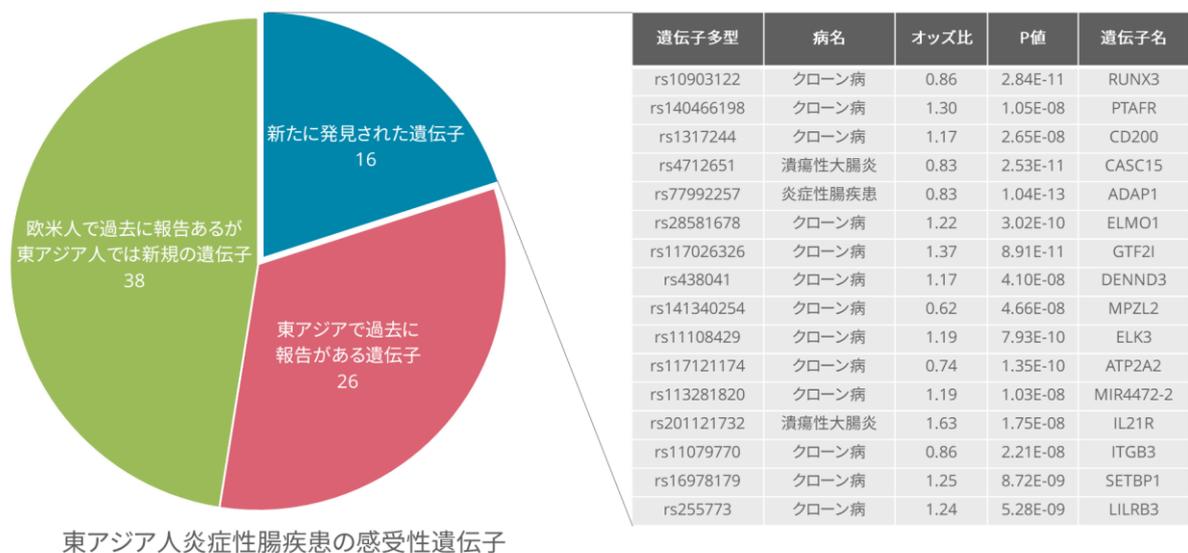


図2. 東アジアの炎症性腸疾患感受性遺伝子

東アジア人の炎症性腸疾患で確認された80の遺伝子のうち、これまで東アジア人でも欧米でも報告されたことが無い新規遺伝子が16か所明らかになった。

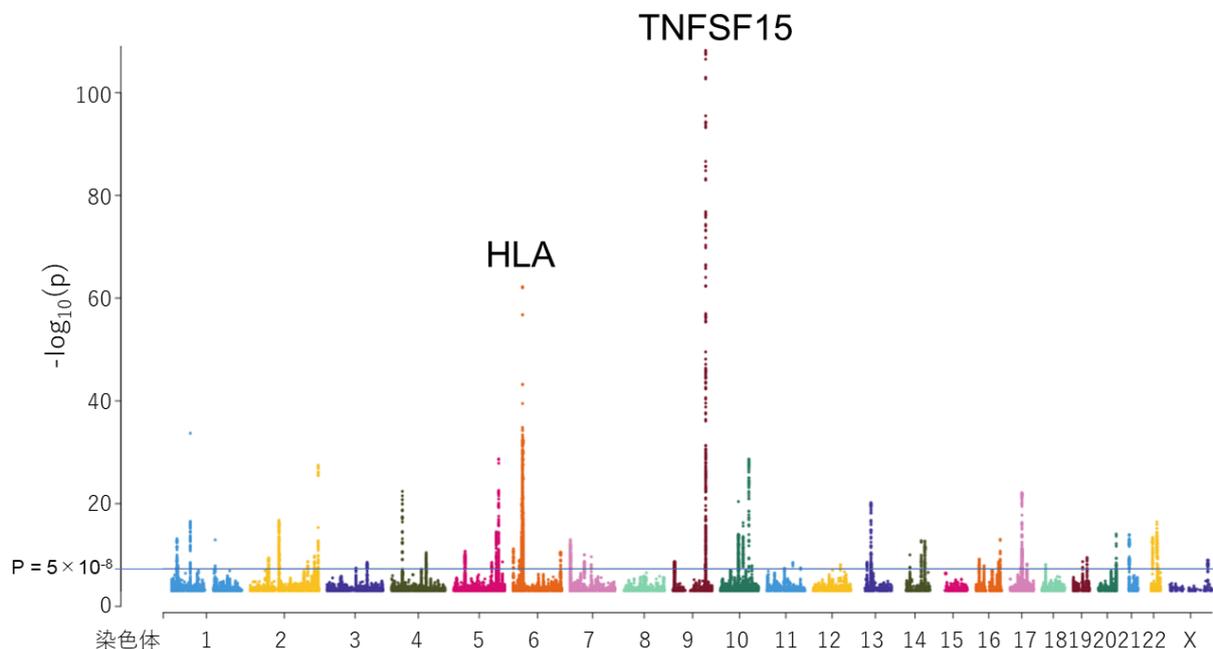


図3. 人種横断的な炎症性腸疾患感受性遺伝子

東アジア人および白人の両方のデータを用いた人種横断的な遺伝子解析の結果、320 か所の感受性遺伝子を同定した。一つ一つの点が遺伝子多型を示し、図の上部にある点ほど炎症性腸疾患の発症にかかわっている。

#### <論文題目>

Title: Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries

Authors: Zhanju Liu, Ruize Liu, Han Gao, Seulgi Jung, Xiang Gao, Ruicong Sun, Xiaoming Liu, Yongjae Kim, Ho-Su Lee, Yosuke Kawai, Masao Nagasaki, Junji Umeno, Katsushi Tokunaga, Yoshitaka Kinouchi, Atsushi Masamune, Wenzhao Shi, Chengguo Shen1, Zhenglin Guo, Kai Yuan, FinnGen, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Shu Zhu, Dalin Li, Jianjun Liu, Tian Ge, Judy Cho, Mark J. Daly, Dermot P.B. McGovern, Byong Duk Ye, Kyuyoung Song §, Yoichi Kakuta §, Mingsong Li §, Hailiang Huang §

§ 共同責任著者

タイトル：東アジア人とヨーロッパ人にまたがる炎症性腸疾患の遺伝的特徴

著者名：Zhanju Liu, Ruize Liu, Han Gao, Seulgi Jung, Xiang Gao, Ruicong Sun, Xiaoming Liu, Yongjae Kim, Ho-Su Lee, 河合洋介, 長崎正朗, 梅野淳嗣, 徳永勝土, 木内喜孝, 正宗淳, Wenzhao Shi, Chengguo Shen1, Zhenglin Guo, Kai Yuan, FinnGen, International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium, Shu Zhu, Dalin Li, Jianjun Liu, Tian Ge, Judy Cho, Mark J. Daly,

Dermot P.B. McGovern, Byong Duk Ye, Kyuyoung Song §, 角田洋一 §, Mingsong Li §,  
Hailiang Huang §

掲載誌 : *Nature Genetics*

DOI: 10.1038/s41588-023-01384-0