

強皮症新規関連遺伝子の発見

概要

1. 強皮症の大規模全ゲノム関連解析をアジア人で初めて行い、ヨーロッパ人データと統合して、新規関連遺伝子として PRDM1, GSDMA を発見
2. 両遺伝子とも自己免疫性疾患やアレルギー性疾患との関連が知られており、共通の遺伝・分子的背景を示唆
3. リンパ球の一部が病態に重要である可能性を示唆

京都大学学際融合教育研究推進センター・寺尾知可史 特定助教を中心とする研究グループは強皮症患者・対照群合わせて 1.9 万人の DNA を解析して新規関連遺伝子を二つ発見しました。本研究は、フランス コヒン病院、アメリカ ハーバード大学、日本医科大学、東京女子医科大学、産業医科大学、厚生労働省班会議(厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」)参加施設などとの国際多施設共同研究です。論文は 3 月 17 日、*Annals of the Rheumatic Diseases* に掲載されました。

強皮症とは

強皮症は皮膚及び血管・臓器の線維化・硬化を来す疾患であり、白血球が自分自身を攻撃する自己免疫が関わると考えられています。

女性に多く、皮膚の硬化が及ぶ範囲によって、全身性と限局性に分類されます。患者は世界中に存在しており、本邦での患者数は約 2 万 5000 人と推定され、厚生労働省により特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されています。重篤な合併症に対しては免疫抑制剤が用いられますが、根本的な治療がなく治療に難渋することも少なくありません。

強皮症の原因として遺伝的要因の関与が知られており、これまで、自己と非自己を認識し、免疫に深くかかわるヒト白血球組織適合抗原(HLA)領域の他、12 の非 HLA 領域が主に全ゲノム関連解析(GWAS)という手法によって明らかにされてきました。一方で、これまでの強皮症の遺伝的解析はほとんどがヨーロッパ人におけるものであり、アジア人における強皮症 GWAS は小規模のものにとどまっていた。

研究手法・成果

本研究グループは、日本人患者さん 716 人の患者さんと 1797 人の健常人対照検体を用いて一塩基多型(SNP)と呼ばれる遺伝子変異に注目したアレイを使用し全ゲノム関連解析(GWAS)を行いました。その結果をフランス人の GWAS 結果と統合し、約 360 万の SNP における解析によって、既知の領域を除く 33 の疾患感受性遺伝子の候補を見出しました(図 1)。それら 33 領域について、日本人とヨーロッパ人合計で 3156 人の患者さんと 11178 人の健常人対照検体を用いて関連を再評価し、PRDM1、GSDMA の 2 領域が疾患と関連することを見出しました(p 値 6.6×10^{-10} 、 1.4×10^{-10})。PRDM1 は BLIMP1 という白血球の分化に重要な転写因子を作り出す遺伝子として知られています。GSDMA の関連多型は GSDMA のアミノ酸を変化させ(p.R18Q)、その関連は近傍の遺伝子発現と強く相関しており、アミノ酸変化と近傍の遺伝子発現制御を介して強皮症発症にかかわる可能性が示されました(図 1)。PRDM1、GSDMA とともに関節リウマチや炎症性腸疾患などの他の自己免疫性疾患との関連が知られており、GSDMA は皮膚に発現して喘息などアレルギー性疾患にも関わることから、強皮症が他の自己免疫性疾患やアレルギー性疾患と共通

の分子基盤を有することが示唆されました。また、今回発見した遺伝子を合わせた強皮症関連遺伝子リストを基に解析を行うと、白血球の分画の一つである CD4 陽性ナイーブ T 細胞が病態に重要である可能性が示されました。

研究意義

他の自己免疫疾患の解析結果から、さまざまな人種の結果を統合することが関連領域の数を増やして疾患の理解に大きく役立つことが知られています。遺伝的背景の解明が進めば病態の理解が深まり、新規治療標的やよりよいコントロール方法が見つかる可能性があります。強皮症の研究はこれまでヨーロッパ人を対象としたものが大部分で、本研究は初めてアジア人を対象とした大規模研究を行い、ヨーロッパ人の結果と統合して新規領域を見つけたことに意義があります。関連領域の数は未だ関節リウマチなどに比べると少数にとどまっております、さらなる解析が必要です。また、本研究結果から、強皮症は他の疾患よりも人種による遺伝的背景の違いが大きい可能性も別途示されており、本研究グループは引き続き日本人の検体を収集し、解析を継続する予定です。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, et al, Trans-ethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis

著者 : Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, et al.

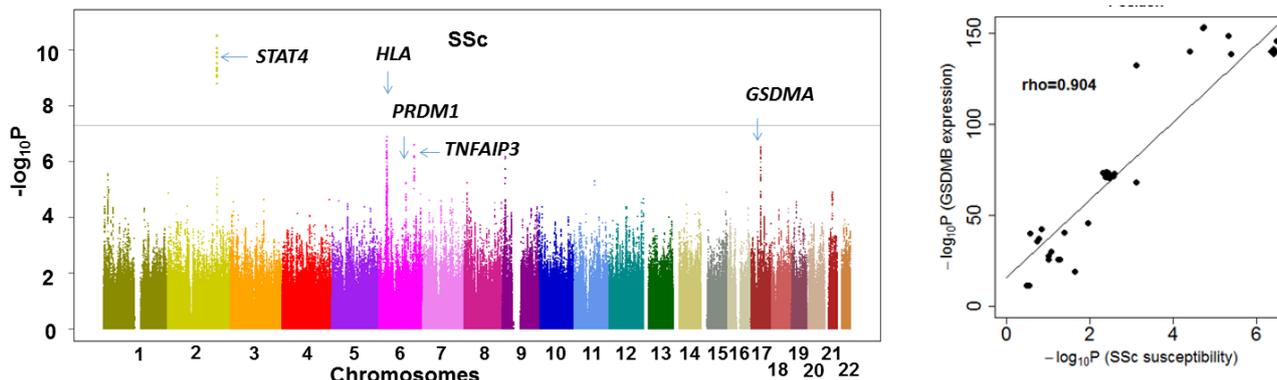
掲載誌 : *Annals of the Rheumatic Diseases*

<イメージ図>

図 1. GWAS 結果

左 : 各染色体上の SNP (X 軸) と関連の強さ (Y 軸)

右 : GSDMA 領域の関連の強さと近傍遺伝子である GSDMB 発現との関連の強さの相関



(Terao C, et al, Ann Rheum Dis. 2017 in press より)

<お問い合わせ先>

寺尾 知可史 特定助教

京都大学学際融合教育研究推進センター、ゲノム医学センター

E-mail: a0001101@kuhp.kyoto-u.ac.jp