

平成 31 年 5 月 1 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09793

研究課題名(和文) アトピー性皮膚炎および乾癬の遺伝要因の研究

研究課題名(英文) Research on genetic factors of atopic dermatitis and psoriasis

研究代表者

佐伯 秀久 (SAEKI, Hidehisa)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：80235093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：日本人の乾癬患者606名と健常人2052名を対象にゲノムワイド関連解析を実施したところ、TNIP1遺伝子とHLA領域の遺伝子で強い相関を認めた。HLA領域の遺伝子では、HLA-A*02:07が最も高い相関を示した。乾癬患者でも人種によって相関の高いHLA領域の遺伝子が異なることを明らかにした。日本人の乾癬患者65例を対象に、TNF- α 阻害薬に反応する群と反応しない群に分けて、遺伝子解析を行った。欧米で有意な相関が報告された3つの遺伝子多型に関して解析を行ったが、全ての遺伝子で有意な相関には至らなかった。欧米と日本で結果に違いが出たの理由として、使われている薬剤の違いが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アトピー性皮膚炎や乾癬の遺伝要因の解析で、亜型や治療反応性に注目した解析は極めて少なく、本研究の特色と言える。遺伝要因に関しては人種差があるため、欧米で行われた解析も日本人の集団で確認する必要がある。亜型や治療反応性で解析することにより、症例ごとにより適切な治療を選択することができるようになる点に本研究の意義がある。分子標的薬を用いた新しい治療の有効性は高いが費用も高いため、予め効果が期待できる患者を選別できれば、無駄な医療費を掛けずに済み、医療経済上の効果も大きい。

研究成果の概要(英文)： We conducted an initial genome-wide association study (GWAS) and a replication study of psoriasis vulgaris (PsV) in the Japanese population (606 PsV cases and 2,052 controls). We identified significant associations of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) with PsV risk at TNIP1 and the MHC region. By updating the HLA imputation reference panel of Japanese ($n = 908$), we demonstrated that HLA-A*02:07 was the most significant association with PsV. Our PsV GWAS in Japanese highlighted novel genetic architecture of PsV.

Sixty-five Japanese patients with psoriasis underwent anti-TNF- α treatment. We genotyped SNPs in TNFA, TNFRSF1B and TNFAIP3 genes which had been shown to be associated the response to anti-TNF- α treatment in Western countries. There was no significant association of these three SNPs with response to anti-TNF- α treatment in Japan. The difference between the two studies lies in the TNF- α inhibitors used.

研究分野：皮膚科学

キーワード：アトピー性皮膚炎 乾癬 遺伝要因

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アトピー性皮膚炎と乾癬はともに皮膚免疫が関係する慢性炎症性疾患で、遺伝要因の関与も大きいと考えられる。また両疾患はともにいくつかの亜型に分類することが出来、さらに最近新たに投与が可能となった免疫調整薬や分子標的薬に対する治療反応性も患者によって違うことが明らかになってきた。今まで、両疾患の遺伝要因に関する研究は疾患全体で解析するものが多く、亜型や治療反応性で分けて解析するものは極めて少なかった。

2. 研究の目的

アトピー性皮膚炎は増悪・寛解を繰り返す、痒みのある湿疹を主病変とする疾患である。患者の多くはアトピー素因をもつことから、遺伝要因の関与が大きいと考えられる。乾癬は炎症性角化症に属する疾患で、一卵性双生児での乾癬発症一致率が約7割であることから、やはり遺伝要因の関与が大きいと考えられる。本研究は、アトピー性皮膚炎と乾癬の遺伝要因を亜型や治療反応性で分類して詳細に解析することで、より深い病態の理解やより適切な治療手段の選択を可能にすることを目的とする。

3. 研究の方法

2015年度は研究代表者に関連のある3施設(日本医科大学、東京慈恵会医科大学、東京大学)の皮膚科でアトピー性皮膚炎および乾癬患者より採血を行い、併せて診療情報(亜型分類、治療反応性など)も収集し、遺伝子解析を行う。

2016~2018年度は、得られた遺伝子解析結果と診療情報を統合することにより、亜型ごとに病態に關する遺伝要因を明らかにする。また、各薬剤への治療反応性に關する遺伝要因も明らかにし、薬剤投与前に薬の効果を期待できる患者と出来ない患者を区別できるようにし、個々の患者に最も適した薬剤を選択できるようにする(テーラーメイド治療)。さらに、病態や治療反応性に關する遺伝要因の機能解析を行い、詳細な分子生物学的機序を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 日本人の乾癬患者65例を対象に、TNF-alpha阻害薬に反応する群(レスポナー)とあまり反応しない群(ノン・レスポナー)に分けて、遺伝子多型解析を行った。レスポナーは治療1年後の重症度(PASI)スコアが75%以上改善した患者と定義した。欧米で有意な相関が報告された3つの遺伝子多型(*TNFA*, *TNFRSF1B*, *TNFAIP3*)に関して日本人でも解析を行ったところ、全ての遺伝子で有意な相関には至らなかった。欧米では乾癬に対するTNF-alpha阻害薬として、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブの3剤が使われているのに対して、日本では後2剤のみで、エタネルセプトは適用されていない。今回、欧米と日本で結果に違いが出た理由の一つとして、使われている薬剤の違いが考えられた。今後は他の生物学的製剤に關しても解析を進めていく予定である。

(2) 研究分担者の広田朝光らは、TYRO3遺伝子のeQTLs(expression quantitative trait loci)領域とアレルギー疾患(アトピー、喘息、アレルギー性鼻炎)との相関を解析した。TYRO3遺伝子はアレルギー感作に重要なTh2反応を抑制することが知られている。3つの日本人の集団(計2403人)において、TYRO3遺伝子の8つのeQTLsを解析した。第1および第2集団において、アトピーはコナヒョウニダニ、花粉などを含む14種類の外来抗原のうち少なくとも1つの特異的IgEが陽性の者、第3集団において、アトピーはコナヒョウニダニまたはスギ花粉の特異的IgEが陽性の者と定義された。3つの集団のメタ解析の結果、rs2297377はアトピーと優位な相関が認められた($P=0.00041$)。また、rs2297377のリスク対立遺伝子はTYRO3 mRNA発現が有意に低下していた。以上より、TYRO3遺伝子のeQTLs領域はアトピーの疾患感受性遺伝子であることが示された。

(3) 乾癬の疾患感受性遺伝子として、欧米ではHLA-C*06:02などのHLA領域の遺伝子との強い相関が知られているが、日本では詳細な解析はなされていなかった。今回我々は、日本人の乾癬患者606名と健常人2052名を対象にgenome-wide association study(GWAS)を実施し、*TNFAIP3-interacting protein 1(TNIP1)*遺伝子とHLA領域の遺伝子で強い相関を認めた(それぞれ、 $P=3.7 \times 10^{-10}$ と 6.6×10^{-15})。さらに、HLA imputation methodを用いてHLA領域の遺伝子を詳細に解析したところ、HLA-C*06:02との相関は確認されたが($P=0.0015$)、日本人の健常人での頻度が極端に低い(0.4%)ため、欧米と比べて当該遺伝子の関与は低いと考えられた。一方、HLA-A*02:07(HLA-A Cys99に相当)が最も高い相関($P=1.2 \times 10^{-10}$)を示しており、乾癬患者でも人種によって相関の高いHLA領域の遺伝子が異なることを明らかにした。

(4) 研究分担者の広田朝光らは、小児食物アレルギー(FA)と、アトピー性皮膚炎(AD)および好酸球性食道炎(EoE:食物が抗原が関与する疾患)とで、疾患感受性遺伝子が重複するか検討した。既報のADおよびEoEのGWASで明らかになった疾患感受性遺伝子(それぞれ19個と7

個)に関して、小児 FA との相関を調べたところ、AD では 12 個の、EoE では 2 個の遺伝子と優位な相関が認められた。小児 FA は EoE より AD において、疾患感受性遺伝子の重複の割合が高いことが明らかとなった。AD の疾患感受性遺伝子のなかで、小児 FA と最も高い相関がみられたのは *KIF3A/IL13* ($P=0.00000067$) であり、両疾患の病態に IL-13 が関与している可能性が示唆された。

(5) 研究分担者の玉利真由美らは、血清総 IgE 値が 1000 IU/mL 以上の日本人のアトピー性皮膚炎患者 37 名からゲノム DNA を回収して、エクソーム解析を行った結果、アレレル頻度が 1% 以下のレア・バリエーションを 7 つ同定した。次に、467 名の血清総 IgE 値が 1000 以上のアトピー性皮膚炎患者と、935 名の健常人から回収されたゲノム DNA を用いて、7 つのレア・バリエーションに関するレプリケーション・スタディを行った。結果、CYP27A1 rs199691576 (A/G) で有意な相関を認めた。このレア・バリエーションはビタミン D の代謝経路に關与する遺伝子であり、アトピー性皮膚炎の病態にビタミン D の代謝経路が關与する可能性が示唆された。

(6) 研究分担者の玉利真由美らは、アトピー性皮膚炎における全世界規模のゲノムワイドな遺伝子解析研究に参加し、新たに 10 個の新患感受性遺伝子を同定した。さらに、韓国人の難治性小児アトピー性皮膚炎患者のゲノムワイドな遺伝子解析研究に参加し、角化や免疫の機能に關与する新たな新患感受性遺伝子を同定した。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件)

Kanazawa J, --- Hirota T, et al: Association analyses of eQTLs of the TYRO3 gene and allergic diseases in Japanese populations. *Allergol Int* 68: 77-81, 2019. 査読有、DOI: 10.1016/j.alit.2018.07.004

廣田朝光、玉利真由美: アレルギー免疫疾患におけるゲノムワイド関連解析 . *臨床免疫・アレルギー科* 71: 24-28, 2019. 査読無

Hirata J, --- Saeki H, et al: Variants at HLA-A, HLA-C, and HLA-DQB1 confer risk of psoriasis vulgaris in Japanese. *J Invest Dermatol* 138: 542-548, 2018. 査読有、DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.001

Ichiyama S, --- Saeki H, et al: Assessment of medication adherence and treatment satisfaction in Japanese patients with psoriasis of various severities. *J Dermatol* 45: 727-731, 2018. 査読有、DOI: 10.1111/1346-8138.12804

玉利真由美、廣田朝光: アレルギーの遺伝的要因の探索 . *アレルギー* 67: 1006-1010, 2018. 査読無

玉利真由美、廣田朝光: アレルギー疾患のゲノム解析 . *医学のあゆみ* 265: 793-797, 2018. 査読無

加藤則人、---、佐伯秀久、他: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 . *日皮会誌* 128: 2431-2502, 2018. 査読無

Hirota T, et al: Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 140: 1713-1716, 2017. 査読有、DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.034

Katayama I, --- Saeki H, et al: Japanese guideline for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int* 66: 230-247, 2017. 査読有、DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.003

Saeki H: Management of atopic dermatitis in Japan. *J Nippon Med Sch* 84: 2-11, 2017. 査読有、DOI: 10.1272/jnms.84.2

廣田朝光、玉利真由美: アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子 . *医学と薬学* 74: 373-378, 2017. 査読無

玉利真由美、廣田朝光: アレルギーと遺伝 . *小児内科* 49: 16-21, 2017. 査読無

Suzuki H, --- Tamari M, et al: A rare variant in CYP27A1 and its association with atopic dermatitis with high serum total IgE. *Allergy* 71: 1486-1489, 2016. 査読有、DOI: 10.1111/all.12950

Saeki H, et al: Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol* 43: 1154-1159, 2016. 査読有、DOI: 10.1111/1346-8138.13392

玉利真由美、廣田朝光: アレルギー疾患に關連する遺伝子 . *日本医師会雑誌* 145: S59-S60, 2016. 査読無

廣田朝光、玉利真由美: アトピー性皮膚炎のゲノムワイド関連解析 . *臨床免疫・アレルギー科* 66: 33-38, 2016. 査読無

Paternoster L, --- Tamari M, et al: Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk for atopic dermatitis. *Nat Genet*

47: 1449-1456, 2015. 査読有、DOI: 10.1038/ng.3424

Kim KW, --- Tamari M, et al: Genome-wide association study of recalcitrant atopic dermatitis in Korean children. J Allergy Clin Immunol 136: 678-684, 2015. 査読有、DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.030

玉利真由美、廣田朝光：アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子．アレルギーの臨床 35: 927-930, 2015. 査読無

廣田朝光、玉利真由美：アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析の現況．アレルギー 64: 933-941, 2015. 査読無

〔学会発表〕(計 11 件)

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎の病態と治療 - 新しい抗ヒスタミン薬を含めて - .第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 2018 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎の病態と治療 - 皮膚バリア治療戦略を中心に - .第 48 回日本皮膚免疫アレルギー学会, 2018 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎ガイドライン．日本アレルギー学会第 5 回総合アレルギー講習会, 2018 年.

佐伯秀久：乾癬の新しい病態と治療 - IL-17 阻害薬を中心に - .第 44 回皮膚かたち研究学会, 2017 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎の病態と治療 - 今後期待される新規治療を含めて - .第 39 回日本光医学・光生物学会, 2017 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎ガイドライン．日本アレルギー学会第 4 回総合アレルギー講習会, 2017 年.

Saeki H: Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016 by the Japanese Dermatological Association. The 4th Eastern Asia Dermatology Congress, 2016 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン改訂版の概説．第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎のフェノタイプ．日本アレルギー学会第 3 回総合アレルギー講習会, 2016 年.

佐伯秀久：アトピー性皮膚炎に関する最近の話題．第 167 回日本皮膚科学会山口地方会, 2015 年.

佐伯秀久：皮膚バリア障害からの考えるアトピー性皮膚炎．第 66 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2015 年.

〔図書〕(計 2 件)

佐伯秀久：南江堂(出版社) 皮膚疾患最新の治療 2019-2020(書名) 2019(発行年) 137-139(頁)

Saeki H: Springer Nature(出版社) Evolution of atopic dermatitis in the 21st century(書名) 2018(発行年) 265-280(頁)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：玉利 真由美 (~2017 年 3 月 7 日)

ローマ字氏名：TAMARI, Mayumi

所属研究機関名：国立研究開発法人理化学研究所

部局名：統合生命医科学研究センター

職名：チームリーダー

研究者番号(8桁)：00217184

研究分担者氏名：廣田 朝光 (2017 年 3 月 7 日 ~)

ローマ字氏名：HIROTA, Tomomitsu

所属研究機関名：東京慈恵会医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）: 50435674

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。