

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17350

研究課題名（和文）-5グリアジン感作型小麦アレルギーの疾患感受性遺伝子の探索とその臨床応用

研究課題名（英文）Search for disease susceptibility genes for omega-5 gliadin sensitized wheat allergy

研究代表者

太田 征孝（OTA, MASATAKA）

島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師

研究者番号：90710111

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：島根大学病院を受診された -5グリアジン感作型小麦アレルギー患者を対象として、GWAS studyおよびHLA遺伝子の解析により疾患感受性遺伝子を同定するため -5グリアジン特異的IgE値0.70 kUa/L以上を示すWDEIA患者77例および健常対照者924例について、全ゲノム解析を行った。今回、計画していた遺伝子の簡易検出法の開発に関してはまだ至っておらず、今後の研究課題としている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでアレルギー性疾患の疾患感受性遺伝子を利用した発症予防の取り組みはあまり前例がなく、本研究は独自性の高い研究と考えている。本研究が成功すれば、小麦アレルギーの発症を抑制することに繋がり、国民のQOLの向上に繋がるのみならず、医療費の削減にも貢献できると考えている。

研究成果の概要（英文）：Whole-genome analysis was performed on 77 WDEIA patients and 924 healthy controls with -5 gliadin-specific IgE levels of 0.70 kUa/L or higher to identify disease-sensitive genes by GWAS study and HLA gene analysis of -5 gliadin-sensitized wheat allergy patients who visited Shimane University Hospital. The development of a simple detection method for genes that was planned this time has not yet been developed, and it is a future research topic.

研究分野：皮膚科学

キーワード：疾患感受性遺伝子 -5グリアジン WDEIA

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでの島根県の疫学調査により、成人の ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーの有病率は約 0.2%であることがわかっている。島根大学病院ではこれまで、約 50 人の ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者を診療している。本研究では、島根大学病院を受診された ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者を対象として、GWAS study および HLA 遺伝子の解析により疾患感受性遺伝子を同定する。さらに、同定した疾患感受性遺伝子の LAMP 法による簡易診断法を確立し、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー発症のリスクを確認できれば、小麦アレルギー発症予防に貢献する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーの疾患感受性遺伝子を同定し、その情報に基づいてその遺伝子の保有を検出する簡便な検査法を確立することを目的とする。 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーの疾患感受性遺伝子が特定され、簡便な検査法が確立されれば、 ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査と併用して実施することで、診断の精度を高めることができる。また、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーの疾患感受性遺伝子保有者には、申請者らが育成した ω -5 グリアジン欠失小麦を供給することで、小麦アレルギーの発症を予防できるとも考えられる。これまでアレルギー性疾患の疾患感受性遺伝子を利用した発症予防の取り組みはあまり前例がなく、本研究は独自性の高い研究と考えている。本研究が成功すれば、小麦アレルギーの発症を抑制することに繋がり、国民の QOL の向上に繋がるのみならず、医療費の削減にも貢献できると考えている。

3. 研究の方法

ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者の疾患感受性遺伝子の同定：対象患者：島根大学医学部附属病院を受診し、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーと診断された患者 50 例（適格基準：厚生労働科学研究費補助金「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」研究班の作成した特殊型食物アレルギー診療の手引き 2015 の小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシー診断基準を満たす患者、または小麦製品摂取後に即時型アレルギー症状を示し小麦関連抗原特異的 IgE が検出される患者で、小麦関連抗原特異的 IgE 検査のうち ω -5 グリアジン特異的 IgE 値が最も高く、かつ年齢が 20 歳以上の者）診療情報：年齢、性別、発症年齢、小麦摂取後の臨床症状・発症回数、小麦関連抗原によるプリックテスト結果、小麦関連抗原特異的 IgE 検査結果、小麦による誘発試験結果を収集する。ゲノム DNA：EDTA 添加末梢血 2 ml から抽出する。疾患感受性遺伝子の同定：HLA 解析：HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR の遺伝子タイピングを行い、健常人の HLA タイピングデータベースとの比較を行い、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者に有意に高頻度に見られるタイプを特定する。全ゲノム解析：採取したゲノム DNA から全ゲノムをカバーする一塩基多型 (SNP) を含む DNA マーカーを利用して、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギー患者の遺伝子解析を行う。その結果と健常人の SNP データベースと相関解析を行い、小麦アレルギー患者に有意に高頻度に見られるマーカーを同定する。さらにマーカーの存在する遺伝子領域の複数の遺伝子等の多型解析を行い、 ω -5 グリアジン感作型小麦アレルギーに関連する遺伝子を特定する。

4. 研究成果

【結果】

第 6 染色体上の遺伝子マーカー rs 9277630 が有意な関連があることが見出された (OR=3.95 [95%信頼区間、2.31-6.73] $P=7.87 \times 10^{-8}$)。詳細な遺伝子座の解析に

より HLA-DPB 1*02:01:02 が最も高い関連を示した (OR=4.51 [95%信頼区間、2.66-7.63] $P=2.28 \times 10^{-9}$)。この関連は WDEIA 患者 91 例と健常対照者 435 例の複製セッ

トで確認された (OR=3.82 [95%信頼区間、2.33 - 6.26] $P=3.03 \times 10^{-8}$)。

【結論】HLA-DPB 1*02:01:02 対立遺伝子を有する個体は ω -5 グリアジン感作型 WDEIA 発症のリスクが有意に高いことを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------