

平成30年6月27日現在

機関番号：87207

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293076

研究課題名(和文) HLA多型が規定する血液細胞の表現型分析による感染・免疫関連疾患発症リスクの予測

研究課題名(英文) Evaluation of the risk of infectious/immunity-related diseases conferred by genetic polymorphisms in the HLA system

研究代表者

安波 道郎 (YASUNAMI, Michio)

地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館(ライフサイエンス研究所)・ライフサイエンス研究所・部長

研究者番号：80244127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：HLAには多くの型が存在しており、その大部分は抗原提示に関与する構造の差異を伴う。特定の抗原の提示能はHLAの型によって決まるため、ヒト個人の免疫学的特性は非常に多様である。本課題では疾患とHLAの関連を詳細に分析することで、積極的に疾患感受性を低下させているHLAクラスII多型の効果を明らかにした。このことはHLAクラスIIが免疫担当細胞への抗原提示という機能に加え、抗原によってはむしろ免疫系への抑制的な働きかけが優位であり、その結果感染症における過剰な組織傷害や自己免疫・自己炎症機転を鎮めていることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：HLA is composed of highly polymorphic molecules mainly due to variations in the regions involved in specificity determination during antigen presentation processes. Thus the HLA polymorphism leads to heterogeneity in immune response between individuals. In this study, we revealed an inhibitory effect of certain HLA class II alleles in several different infectious/immunity-related diseases. These results suggested the presence of additional underlying common regulatory mechanism(s) in immunity/inflammation via HLA class II molecules.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：ゲノム 疾患リスク 表現型分析 感染症 免疫異常

## 1. 研究開始当初の背景

HLA 多型は移植に際して同種免疫を惹起する抗原として、古くから広く認識されていた遺伝標識の一つであり、他の遺伝標識に比べて桁違いに多いアレルが弁別可能であることは、HLA 多型の持つ際立った特徴の筆頭に挙げられる。このような歴史的背景から、これまで数多くのヒトの形質、種々の疾患との関連解析研究が行われてきた。中でも、その発症・進展に免疫現象の関与が大きいとされる疾患における HLA 多型の発症リスクへの関与は、世界の各民族で必ずしも同じアレルに関連してあらわれないとしても、(例えば、欧米白人では原発性胆汁性胆管炎の発症リスクが DRB1\*08:01 と関連するのに対して、日本人では DRB1\*08:03 と関連している、などのように)抗原性において共通するなど、何らかの生物学的な特質を共有するアレルに観察されることが多い。一方、近年のヒトゲノム多型解析技術の進歩により、数多くの疾患でゲノムワイド関連解析 (GWAS) による疾患感受性遺伝子探索が行なわれ、次々と HLA 領域に位置する SNPs に強い関連シグナルを認めた結果が報告されている。そのような疾患については、(たとえば B 型肝炎の慢性化における HLA-DP 多型の効果など)HLA 多型分析を併せて行なうことで SNPs の病因論的な意義が推定される例は少なくない。

HLA 領域には主として CD8+T リンパ球への抗原提示を担うクラス I 分子 (HLA-A, -B, -C) と、主として CD4+T リンパ球への抗原提示を担うクラス II 分子 (HLA-DR, -DQ, -DP) の遺伝子が存在し、それぞれ細胞傷害性の細胞性免疫応答の誘導、細胞性および液性免疫応答の促進に寄与している。その一方で、ナチュラルキラー (NK) 細胞においては、一部の HLA クラス I 分子を「自己」として認識することが細胞傷害性の発現のブレーキとなり、また、CD4 分子、IL2 受容体 (CD25) を表面に発現しながらも IL10 などの抗炎症サイトカインを産生する制御性 T 細胞によって維持される「自己寛容」など、自己 HLA を介して生体応答を鎮静するメカニズムもまた備わっている。

我々はこれまでに、タイの HIV 感染者の追跡調査、アジアに棲息するマカカ属霊長類 3 種における種間および種内個体間の感染症感受性の相違を規定する遺伝子多型の探索、ベトナムの小児重症疾患のリスク解析、原発性胆汁性胆管炎・自己免疫性肝炎などの自己免疫疾患や家族性地中海熱をはじめとする自己炎症性疾患の症例収集を行なっている。HLA (あるいは動物においては HLA に相当する主要組織適合性複合体 MHC) がこれらの疾患や病態での不応答性や寛容を誘導する機序を利用すれば、特定の疾患に狙いを定めた副反応の少ない疾患制御への道が拓かれる。

## 2. 研究の目的

宿主の不応答性や免疫寛容の誘導・成立に

注目して、前項で列記した感染症や免疫関連疾患の発症・重症化リスクに対して HLA 多型をはじめとするゲノム多型の持つ効果を検討し、生体応答を負に制御する表現型の解明をめざした。

## 3. 研究の方法

(1) HIV 感染者コホート (ランパンコホート) 研究: タイ北部ランパン市のランパン県病院デイケアセンターで 2001 年から 2011 年までの間 HIV 感染者を追跡し、CD4+T リンパ球数の推移、ウイルス負荷量、抗ウイルス薬投与歴、日和見感染の発症、生存・死亡のデータを保有しているため、HLA-A, -B, -C および -DRB1 多型ならびに HLA-B 座位と DR 座位の間に位置する TNF 座位の SNP を解析してその効果を分析した。

(2) マカカ属霊長類モデル: 京都大学霊長類研究所で維持されているニホンザル、アカゲザルおよび獨協医科大学医学部でサルマラリアの感染・治療試験に用いられた国内飼育カニクイザルの末梢血を供与してもらい、白血球 DNA を調製した。サルマラリアに対する感受性にはこれらの種間に大きい差があることから、MHC 解析に加え、マラリア色素を認識する自然免疫受容体遺伝子 TLR9 の種間・種内多様性を分析した。

(3) 小児感染症研究: 本研究に先立ち、ベトナム南部での小児デングウイルス感染の重症化を促進する HLA クラス I (A24) と、抑制する HLA クラス II (DR9) を報告した。本研究では地域に出生した 1999 名の小児の重症疾患を包括的に捕捉する追跡調査の対象者での諸疾患、特に急性呼吸器感染への遺伝子多型の効果を評価した。

(4) 自己免疫性肝疾患研究: NHO 長崎医療センターを中心とする多施設共同研究として患者収集を実施した原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の GWAS によって、第 6 染色体 HLA 領域中の DR-DQ 亜領域にもっとも有意性の高い SNP の存在を証明したため、この PBC 患者群と非患者対照群の HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および -DPB1 多型を解析し、HLA アレルの疾患リスクへの効果、HLA アレルが GWAS の結果にどのように影響しているかを分析した。また、NHO 長崎医療センターの自己免疫性肝炎 (AIH) 患者について、HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1 および -DPB1 多型を解析し、HLA アレルの疾患リスクへの効果を分析した。

(5) 周期性熱性疾患 (家族性地中海熱) 研究: NHO 長崎医療センターを中心とする多施設共同研究として症例を収集し、原因遺伝子とされる MEFV の変異解析を行った家族性地中海熱 (FMF) の患者について、HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1 および -DPB1 多型を解析し、HLA アレルの疾患リスクや病型への効果を分析した。

## 4. 研究成果

(1) HIV 感染者コホート (ランパンコホート)

研究：HIV に対する細胞性免疫を強く誘導するとされている HLA-B\*57 はタイの民族集団では頻度が低いものの、本研究の対象者においても HIV 感染負荷量を抑える効果が認められた。しかし、この集団で際立っていたのは B\*35:05 の疾患抵抗性効果であり、B\*57 と同様に抗 HIV 性免疫の誘導によるものと思われた。一方、NK 細胞の受容体 KIR には、自己 HLA を認識して細胞傷害性を増強させる活性化型受容体を優位にもつハプロタイプと減弱させる抑制型受容体を優位にもつハプロタイプがあり、個々人で遺伝子構成が違っている。タイ民族集団では HLA-B\*46 の頻度が高く、このアレルは HLA-C 座の C1 アレル群が持つ KIR 抑制型受容体 2DL3 認識部位を共有する。HLA-B\*46 と KIR2DL3 をともに持つと、HIV 感染負荷量が高く、生存率も低下することを明らかにした。

また、これらとは独立に生存率を低下させる要因を抗ウイルス薬が使用可能となる前の 2 年間(2000.7-2002.10)にリクルートした 556 名の観察(2004.10.15 時点で 345 名生存)から探り、TNF の高発現を規定するプロモーター多型 TNF\*-308A および HLA クラス II アレル DRB1\*03:01 が生存に不利であることを見いだした。これら 2 つの効果はほぼ同程度であり、これらがタイの民族集団内で比較的高頻度である祖先型ハプロタイプ AH58.1 の構成要素であることから、この祖先型ハプロタイプが HIV に対する脆弱性を示すと考えられた。AH58.1 はコーカソイド民族に多い AH8.1 と HLA-DR-DQ 亜領域から TNF 座にかけての部分共通であり、その中には補体第 4 成分の不活性アレルも含まれている。この結果は補体第 4 成分が日和見感染への抵抗性に寄与することに通じるものと考えている。

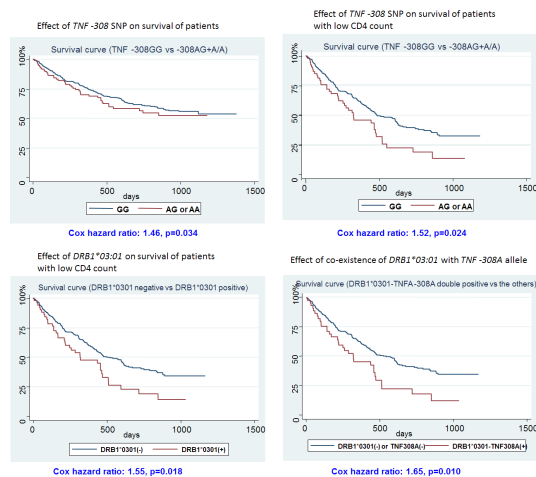


図 HIV 感染者の生存への TNF および HLA-DR 多型の効果

(2) マカカ属霊長類モデル：ニホンザル、アカゲザルおよびカニクイザルのそれぞれで、ToII 様受容体 TLR9 コード領域の塩基配列を解析し、種間、種内多様性を明らかにした。他の研究からニホンザルとアカゲザルはカニクイザルに比べて互いに近縁であること、カニクイザルは生息地(フィリピン、マレー

シア、インドネシア)の相違が遺伝子多型に反映されているとされている。本研究においても TLR9 の塩基配列はその知見に一致した分子系統樹として描かれた。カニクイザルは種として遺伝的多様性を増してはいるが、TLR9 コード領域において同義置換に対する非同義置換の頻度は有意に低く、ニホンザル、アカゲザルにない機能的制約が存在すると考えられた。このことは、TLR9 がサルマリア原虫を認識する受容体であり、サルマリア原虫の分布域がカニクイザルの生息域と一致すること、カニクイザルがニホンザル、アカゲザルに比べサルマリア原虫の感染に抵抗性を示すことと符合した。

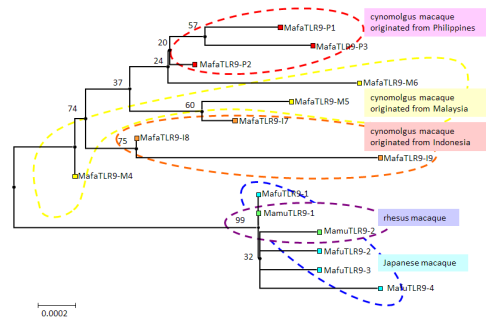


図 マカカ属霊長類 TLR9 の分子系統樹

さらにニホンザル、アカゲザルの集団間で比較すると、ニホンザルでは調べた限りにおいて同じアミノ酸配列をもつアレルのみであったが、アカゲザルではほぼ同数個体の検索でもいくつかの異なるアミノ酸配列を持つ型が見出された。

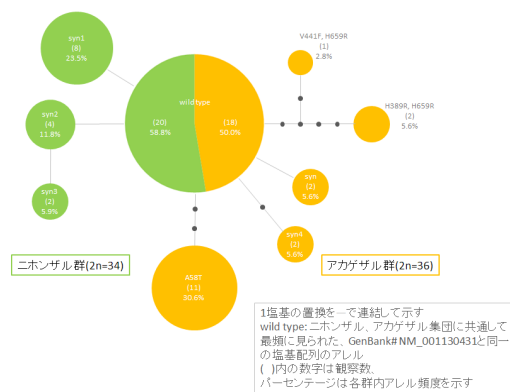


図 ニホンザルとアカゲザルの TLR9 型の関係

(3) 小児感染症研究：ベトナム中部の地方都市ニャチャン市の 16 コミュニティに、2009 年 5 月から 2010 年 5 月までの約 1 年間に生まれた満期産の新生児 1999 名を「ニャチャン出生コホート」として追跡調査している。調査対象児の生後 2 年間に急性呼吸器感染で地域拠点病院に入院するイベントを捕捉し、そのリスク要因を分析した結果、家庭内受動喫煙の悪影響を同定し、報告した。この集団における HLA 多型の効果を調べたところ、クラス I 多型(B\*35)の発症抑制、クラス II 多型(DRB1\*14:05)の発症促進効果を認めたと、病

原体診断が不十分であり、結果の意味づけが今後の課題として残った。

Acute lower respiratory tract infections

Alleles	Carriers in children with history (N=176)	Carriers in children without history (N=1448)	Odds ratio (95% CI)	P
<b>HLA-B</b>				
<i>B*35</i>	3 (1.7%)	135 (9.4%)	0.17 (0.05-0.54)	6.3x10 <sup>-4</sup>
<i>B*56</i>	11 (6.3%)	48 (3.3%)	1.95 (0.99-3.83)	0.049
<b>HLA-DRB1</b>				
<i>DRB1*14:05</i>	12 (6.8%)	19 (1.3%)	5.46 (2.59-11.53)	5.3x10 <sup>-7</sup>
<i>DRB1*10:01</i>	14 (8.0%)	193 (13.4%)	0.56 (0.32-0.98)	0.041

HLA alleles which were carried by more than 5% of either group (8 A, 15 B, 12 DRB1, 4 DPA1 and 8 DPB1; 47 alleles in total) are tested. Locus-wise significant levels for HLA-B and -DRB1 were 0.05/15 = 0.0033 and 0.05/12 = 0.0042, respectively.

表 乳児期急性呼吸器感染症への HLA 多型の効果

生後の B 型肝炎ワクチン定期接種の効果を 2 歳健診時に採血して調査すると 15% が血漿抗 HBs 値 10mIU/mL 未満の低応答者であった。この低応答性について、HLA 多型の効果を検討すると、HLA-DR 遺伝子とともに HLA-DP 遺伝子の型がワクチン応答性を規定していることが明らかになった。

Effect of HLA-DR polymorphisms

HLA-DRB1 allele	in low responders (n=153)	in responders (n=850)	odds ratio (95% CI)	p
<i>DRB1*07:01</i>	27 (17.8%)	103 (12.1%)	1.56 (0.98-2.49)	0.0581
<i>DRB1*08:03</i>	6 (3.9%)	77 (9.1%)	0.41 (0.18-0.96)	0.0347
<i>DRB1*12:02</i>	64 (42.1%)	424 (50.0%)	0.73 (0.51-1.03)	0.0732
<i>DRB1*14:01/54</i>	18 (11.8%)	44 (5.2%)	2.45 (1.37-4.39)	0.00175

significant after Bonferroni's correction p<0.05/17=0.00294

Effect of HLA-DP polymorphisms

HLA-DPA1 allele	in low responders (n=152)	in responders (n=848)	odds ratio (95% CI)	p
<i>DPA1*01:03</i>	70 (46.1%)	478 (56.4%)	0.66 (0.47-0.94)	0.0187

HLA-DPB1 allele	in low responders (n=152)	in responders (n=848)	odds ratio (95% CI)	p
<i>DPB1*02:02</i>	13 (8.6%)	117 (13.8%)	0.58 (0.32-1.07)	0.0769
<i>DPB1*04:01</i>	14 (9.2%)	123 (14.5%)	0.60 (0.33-1.07)	0.0807
<i>DPB1*05:01</i>	102 (67.1%)	481 (56.7%)	1.65 (1.08-2.24)	0.0169
<i>DPB1*19:01</i>	5 (3.3%)	10 (1.2%)	2.85 (1.00-8.48)	0.0489

*DPB1\_84-87GPM group* 52 (34.2%) 401 (47.3%) 0.58 (0.40-0.83) 0.00386

*DPB1\_84-87DEAV group* 148 (97.4%) 773 (91.2%) 3.59 (1.29-9.97) 0.00892

significant after Bonferroni's correction p<0.05/11=0.00455

表 B 型肝炎ワクチン低応答と HLA クラス II 多型の関連

(4) 自己免疫性肝疾患研究: PBC の GWAS においては、HLA クラス II 領域に位置する SNP が最も有意性の高い遺伝型頻度分布の相違を示したが、2 群比較から特定の HLA アレルの保有者を除外して残余集団間で比較するという方法で当該領域の SNP の効果に影響するかを評価したところ、易罹患性に寄与する HLA-DR 多型 (*DRB1\*08:03*) の寄与はほとんど見られず、疾患発症に対して抑制的な HLA-DQ 多型 (主として *DQB1\*06:04*、次いで *DQB1\*03:01*) の影響が大きく、GWAS の統計量の大部分が疾患抵抗性 HLA 多型の効果によって説明されることを明らかにした。

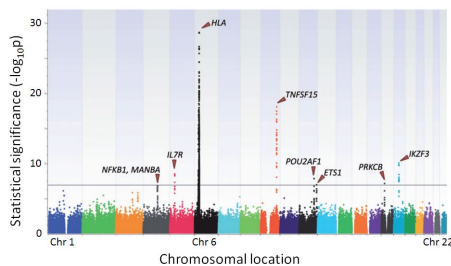


図 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の疾患感受性マッピング

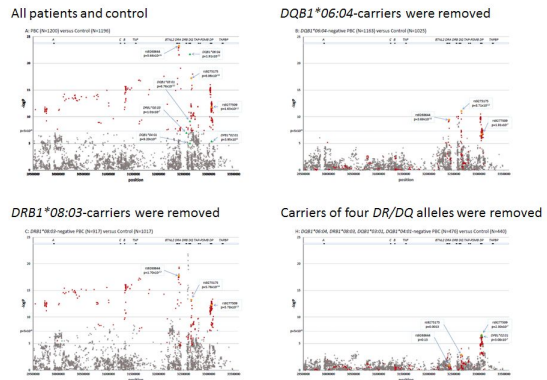


図 特定の HLA 保有者を除いた亜集団での GWAS 統計量

PBC 易罹患性に寄与する *DRB1\*08:03* と、発症に抑制的な *DQB1\*06:04* を同時に持つ個人における発症リスクは HLA-DQ の疾患抵抗性がまさり、発症は抑制されると、「エビスタシス (遺伝学的上位性)」が観察された。ことから、*DQB1\*06:04* がコードする DQ6.4 分子に PBC における自己免疫現象を抑制する働きが備わっていることが示唆された。

AIH 患者 260 例の HLA 解析では、*DRB1\*04:01* と *DRB1\*04:05* に発症促進効果を、*DRB1\*01:01* と *DRB1\*13:02* に発症抑制効果を見た。*DRB1\*13:02* は PBC でも同様な発症抑制効果を観察したが、これが同じ染色体に載って伝達されている DQ 座の多型で説明されることが PBC では可能であったが、AIH では観察数が少ないため弁別不能であった。

HLA carrier status in patients with AIH and controls (HLA-A, -B and -DR)

HLA allele	AIH (n=274)	control (n=299)	odds ratio (95%CI)	p
<b>HLA-A</b>				
<i>A*33:03</i>	33 (12.0%)	60 (20.0%)	0.55 (0.34-0.87)	0.00932
<b>HLA-B</b>				
<i>B*07:02</i>	15 (5.5%)	32 (10.7%)	0.48 (0.25-0.92)	0.0228
<i>B*44:03</i>	26 (9.5%)	57 (19.0%)	0.45 (0.27-0.74)	0.00116
<i>B*54:01</i>	65 (23.7%)	49 (16.3%)	1.59 (1.05-2.41)	0.0281
<i>B*59:01</i>	28 (10.2%)	11 (3.6%)	2.98 (1.44-6.15)	0.00192
<b>HLA-DRB1</b>				
<i>DRB1*01:01</i>	14 (5.1%)	37 (12.3%)	0.38 (0.20-0.72)	0.00230
<i>DRB1*04:01</i>	17 (6.2%)	4 (1.3%)	4.88 (1.60-14.84)	0.00198
<i>DRB1*04:05</i>	159 (58.0%)	74 (24.7%)	4.20 (2.88-6.14)	5.75x10 <sup>-16</sup>
<i>DRB1*08:02</i>	26 (9.5%)	13 (4.34%)	2.31 (1.16-4.60)	0.0147
<i>DRB1*13:02</i>	16 (5.8%)	48 (16.0%)	0.32 (0.18-0.59)	1.07x10 <sup>-4</sup>
<i>DRB1*15:02</i>	46 (16.8%)	72 (24.0%)	0.64 (0.42-0.96)	0.0312

Bonferroni's correction  
HLA-A (11 alleles): p<0.05/11=0.00455  
HLA-B (21 alleles): p<0.05/21=0.00238  
HLA-DRB1 (21 alleles): p<0.05/20=0.00250

表 自己免疫性肝炎 (AIH) の HLA

(5) 周期性熱性疾患 (家族性地中海熱) 研究: わが国の FMF 全国調査で収集した症例 257 例について、HLA が FMF の発症を修飾する可能性を探索した。症例全体では、FMF 発症を促進する HLA クラス I 多型 (*B\*39:01*) と発症を抑制する HLA クラス II 多型 (*DRB1\*15:02*) を同定した。FMF にはその原因遺伝子 MEFV の代表的な変異として、日本人集団では exon 10 に位置する M694I の存在を明らかにしてきた。メンデルの劣性遺伝病とされる FMF においてこの M694I をホモ接合で保有すると、典型的な臨床像をしめす Typical FMF となる。しかし実際の患者群を見ると、この変異を含んで

FMF 変異についてヘテロ接合の症例も多く、また、発熱症状が遷延する Incomplete FMF が日本人では約 4 割を占めている。HLA の修飾遺伝子としての効果は、この Typical/Incomplete FMF の病型差や MEFV M694I の有無で異なっており、B\*39:01 の発症促進は MEFV M694I を持たない症例においてのみ有意であり、より多因子疾患の様相を帯びた Incomplete FMF の患者において強く働いていた。DRB1\*15:02 の抑制効果もまた、どちらの病型にも効果を示すものの、同様に MEFV M694I を持たない症例、Incomplete FMF で強かった。それに対し、FMF 症例全体では統計的な有意水準に到達しなかった DRB1\*04:03 の発症促進効果は MEFV M694I を持つ症例においてのみ有意であった。

HLAアレル保有によるFMF発症のリスク

HLA allele	All patients n=257	Typical FMF n=149	Incomplete FMF n=108	M694I -positive n=85	M694I -negative n=172
<b>B*39:01</b>	3.25 (1.53-6.94) p=0.0012	2.53 (1.06-6.04) p=0.030	4.30 (1.82-10.2) p=0.00028	ns	3.83 (1.73-8.48) p=0.00037
<b>B*52:01</b>	0.52 (0.34-0.81) p=0.0030	ns	0.36 (0.19-0.71) p=0.0020	ns	0.43 (0.26-0.73) p=0.0013
B*40:01	2.25 (1.24-4.07) p=0.0060	2.42 (1.25-4.68) p=0.0069	ns	2.91 (1.38-6.13) p=0.0034	ns
B*44:03	0.63 (0.39-1.00) p=0.047	0.51 (0.28-0.93) p=0.025	ns	ns	ns
B*15:18	ns	4.69 (1.18-13.9) p=0.0022	ns	3.68 (1.03-13.1) p=0.032	ns
B*15:01	ns	1.86 (1.03-3.35) p=0.036	ns	ns	ns
B*35:01	ns	ns	1.92 (1.07-3.42) p=0.025	ns	ns
<b>HLA-DRB1</b>	n=256	n=148	n=108	n=85	n=172
<b>DRB1*15:02</b>	0.45 (0.28-0.71) p=0.0050	0.55 (0.32-0.93) p=0.025	0.32 (0.16-0.66) p=0.0010	0.47 (0.23-0.94) p=0.028	0.42 (0.24-0.72) p=0.0013
<b>DRB1*04:03</b>	2.97 (1.20-7.32) p=0.013	3.35 (1.16-9.90) p=0.010	ns	4.94 (1.75-13.9) p=0.00089	ns
DRB1*08:02	2.17 (1.07-4.40) p=0.027	2.48 (1.14-5.39) p=0.018	ns	ns	2.44 (1.15-5.19) p=0.016
DRB1*04:10	ns	ns	2.75 (1.20-6.28) p=0.012	ns	ns

Bonferroni法による多重検定の有意水準(p<0.00179)

表 家族性地中海熱(FMF)の病型・MEFV 変異(M694I)保有の有無での発症リスクへの HLA 多型の修飾効果

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計10件)

Mori M, Wichukchinda N, Miyahara R, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Miura T, Yasunami M, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P. The Impact of HLA Allele-KIR Pairs on Disease Outcome in HIV-Infected Thai Population. J Acquir Immune Defic Syndr. 78(3):356-361 (2018)  
doi: 10.1097/QAI.0000000000001676.

Oka S, Furukawa H, Yasunami M, Kawasaki A, Nakamura H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Yamashita H, Ario K, Ohta H, Sakai H, Yabuuchi I, Takahashi A, Abe K, Yatsuhashi H, Tohma S, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. HLA-DRB1 and DQB1 alleles in Japanese Type 1 Autoimmune Hepatitis: the predisposing role of the DR4/DR8 heterozygous genotype. PLoS One 12(10): e0187325 (2017)  
doi: 10.1371/journal.pone.0187325.

Asano T, Furukawa H, Sato S, Yashiro M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Ito T, Ubara Y, Kobayashi D, Iwanaga N, Izumi Y,

Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Koga T, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Tohma S, Yoshiura KI, Ohira H, Kawakami A, Migita K. Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease. Arthritis Res Ther. 19(1):199 (2017)  
doi: 10.1186/s13075-017-1406-x.

Yasunami M, Nakamura H, Tokunaga K, Kawashima M, Nishida N, Hitomi Y, Nakamura M. Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1\*06:04 and DQB1\*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in a Japanese population. Sci Rep. 7(1):11093 (2017)  
doi: 10.1038/s41598-017-11148-6.

Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, Yoshiura K, Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. Arthritis Res Ther 18:175 (2016)  
doi: 10.1186/s13075-016-1071-5.

Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S. Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. PLoS One 11(1):e0146048 (2016)  
doi: 10.1371/journal.pone.0146048.

Mori M, Wichukchinda N, Miyahara R, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Tsuchiya N, Miura T, Yasunami M, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P. The effect of KIR2D-HLA-C receptor-ligand interactions on clinical outcome in a HIV-1 CRF01\_AE-infected Thai population. AIDS 29(13):1607-1615 (2015)  
doi: 10.1097/QAD.0000000000000747.

Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, Kishida D, Yachie A, Toma T, Masumoto J, Ida H, Koga T, Kawakami A, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Migita K. Identification of disease-promoting HLA class I and protective class II modifiers in Japanese patients with familial Mediterranean fever. PLoS One 10(5):e0125938 (2015)  
doi: 10.1371/journal.pone.0125938.

Vasquez Velasquez C, Roman AD, Lan NT, Huy NT, Mercado ES, Espino FE, Perez ML, Huang VT, Thuy TT, Tham VD, Nga CT, Ha TT,

Bilar JM, Bajaro JD, Baello BQ, Kikuchi M, Yasunami M, Morita K, Watanabe N, Karbwang J, Hirayama K. Alpha tryptase allele of Tryptase 1 (TPSAB1) gene associated with Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) and Dengue Shock Syndrome (DSS) in Vietnam and Philippines. Hum Immunol. 76(5):318-323 (2015)

doi: 10.1016/j.humimm.2015.03.009.

Mori M, Wichukchinda N, Miyahara R, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Maekawa T, Miura T, Goulder P, Yasunami M, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P. HLA-B\*35:05 is a protective allele with a unique structure among HIV-1 CRF01\_AE-infected Thais, in whom the B\*57 frequency is low. AIDS 28(7):959-967 (2014)

doi: 10.1097/QAD.000000000000206.

〔学会発表〕(計 9件)

安波道郎、メンデル遺伝病である家族性地中海熱の修飾遺伝子としての HLA の効果、第 25 回日本遺伝子診療学会大会、伊勢、2018-07-14

Michio Yasunami, Hitomi Nakamura, Katsushi Tokunaga, Minae Kawashima, Nao Nishida, Yuki Hitomi, Minoru Nakamura, Principal contribution of HLA-DQ alleles, DQB1\*06:04 and DQB1\*03:01, to disease resistance against primary biliary cholangitis in Japanese population.、日本免疫学会 第 46 回総会・学術集会、仙台、2017-12-12

安波道郎、宮原麗子、吉田レイミント、中村仁美、高橋健介、Vu Dinh Thiem、Dang Duc Anh、Le Huu Tho、森内浩幸、有吉紅也、Environment-dependent effect of ALDH2\*2 on childhood respiratory infections was found in a birth cohort study in Vietnam. (ALDH2 バリエーションは環境要因に依存して乳幼児期呼吸器感染症リスクに寄与している)、日本人類遺伝学会 第 62 回大会、神戸、2017-11-16

Michio Yasunami, Nuanjun Wichukchinda, Reiko Miyahara, Naho Tsuchiya, Hitomi Nakamura, Masahiko Mori, Archawin Rojanawiwat, Panita Pathipvanic, Pathom Sawanpanyalert, Koya Ariyoshi. A profound effect of common HLA polymorphisms on the survival of the patients with HIV infection in the pre-antiviral era in Thailand. The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Vancouver, BC Canada, 2016-10-18

Michio Yasunami, Nuanjun Wichukchinda, Reiko Miyahara, Naho Tsuchiya, Hitomi Nakamura, Masahiko Mori, Archawin Rojanawiwat, Panita Pathipvanic, Pathom Sawanpanyalert, Koya Ariyoshi. Effect of HLA polymorphisms on the survival in the

patient with AIDS. ICHG2016 [The 13th International Congress of Human Genetics], Kyoto, Japan, 2016-04-03

M Yasunami, H Nakamura, K Tokunaga, M Kawashima, N Nishida, Y Hitomi, M Nakamura. Dissection of HLA class II in Japanese primary biliary cirrhosis: epistasis of protective HLA-DQ allele and additional contribution of HLA-DP allele. The 65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Baltimore, MD USA. 2015-10-06

Michio Yasunami. HLA confer the risk of familial Mediterranean fever in Japanese population. The 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. San Diego, CA USA. 2014-10-18 - 2014-10-22

Michio Yasunami. New association of HLA class II and non-responsiveness to hepatitis B vaccine was identified by a birth-cohort study in Vietnam. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Nara, Japan, 2014-09-23 - 2014-09-26

安波道郎、日本人原発性胆汁性肝硬変の発症、進行における HLA 多型の効果、第 50 回日本肝臓学会総会、東京(千代田区)、2014-05-29 - 2014-05-30

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

安波道郎 (YASUNAMI, Michio)

地方独立行政法人佐賀県医療センター厚生館(ライフサイエンス研究所)・ライフサイエンス研究所・部長

研究者番号：80244127

### (2)研究分担者

右田 清志 (MIGITA, Kiyoshi)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60264214

### (3)連携研究者

有吉紅也 (ARIYOSHI, Koya)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：30311400

平井 啓久 (HIRAI Hirohisa)

京都大学・霊長類研究所・教授

研究者番号：10128308

川合 覚 (KAWAI Satoru)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70275733