

令和元年6月20日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19441

研究課題名(和文) IgE感作後の臓器感受性の違いに着目した花粉症病態の検討

研究課題名(英文) The Role of Allergic sensitization in Allergic Diseases

研究代表者

増子 裕典 (Masuko, Hironori)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50758943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：2型免疫応答の負の制御因子としての働きを持つ遺伝子TYR03のmRNAの発現を抑制する機能的SNPが、アレルギー感作とアレルギー性鼻炎の病因として重要であることを示し報告した。またアレルギー感作に関係する遺伝子群から算出した遺伝的リスクスコアについても報告を行った。非日本人の2つのGWASにおいてアトピー素因との関連が示された25個の遺伝子領域に着目し、最も関連の強いSNP群を用いて算出した遺伝的リスクスコアはアトピー陽性者で有意に高値であった。しかし喘息患者では健常者と比較してリスクスコアに差はなくアレルギーの易感体質が喘息発症に与える影響は従来考えられているより小さい可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TYR03遺伝子の発現に関与する機能的遺伝子多型がアレルギー感作とアレルギー性鼻炎に関与する遺伝因子であることを示した。TYR03がスギ花粉症などのアレルギー疾患に対する薬物治療の新たな標的分子となる可能性がある。

また、喘息発症の結果としてアトピー素因を獲得する可能性をメンデルランダム化法にて検証した。アレルギー性喘息の原因が一律にアレルギー感作であるという特定の理論のみを強調しすぎると、ウイルス感染や肺の成長障害といった病態進展に関するアレルギー感作以外の重要な因子を過小評価してしまう危険があることが示された。

研究成果の概要(英文)：We reported the importance of TYR03 functional polymorphism that alters gene expression in the pathogenesis of allergic sensitization and allergic rhinitis. Our meta-analysis of 3 independent Japanese populations showed the rs2297377 at TYR03 is negatively associated with the development of allergic sensitization and allergic rhinitis. Our findings suggest that the mutated TYR03 genotype that correlates with lower mRNA expression leads to an enhanced type 2 immunity which subsequently results in an increased susceptibility to allergic sensitization and allergic rhinitis.

We also calculated the atopy Genetic Risk Score using the genotype information of 19 SNPs that have been identified in 2 previous non-Japanese GWASs as being associated with atopy. However, despite the strong association of GRS with atopy, GRS was not associated with asthma. Given that these findings suggest that allergic sensitization in asthma may be an inconstant secondary effect of asthma instead of its cause.

研究分野：喘息・アレルギーの病態解明

キーワード：アレルギー性鼻炎 喘息 IgE GWAS

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

#### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでアレルギー疾患発症の分子病態解明のため、遺伝的な側面から解析を加えてきた。アレルギー性鼻炎発症には *ORMDL3* (Allergy, 2013)、喘息には *TSLP* (Nat Genet, 2011) や *HAS2* (Clin Exp Allergy, 2014)、アトピー性皮膚炎には *FLG* や *HLA* など (Nat Genet, 2011)、また血清総 IgE には *HLA-C* (PLoS One, 2013) の関与を報告した。スギ花粉症は喘息やアトピー性皮膚炎に比べても、Th2 細胞やアレルギー特異的 IgE 抗体の重要性がより明確である。一方で花粉に感作されていても必ずしも発症しないグループが存在する。本研究はアレルギー疾患発症のメカニズムを感作成立後の個体の組織過敏性という視点から解明する。スギ花粉に感作されている成人について、花粉症“発症群”と“未発症群”の2群に分け、様々な因子について2群間の違いを解析する。

#### 2. 研究の目的

スギ花粉症はスギ花粉に対する IgE 感作により生じるが、感作成立によって必ず発症するわけではなく、その後の免疫プロセスや組織の過敏性が重要な役割を果たしている。本研究ではスギ花粉感作後の発症・未発症を規定する因子を明らかにするために、花粉症“発症群”と“未発症群”の2群間で、性別、年齢、喫煙、血清総 IgE、血清 TSLP 等のバイオマーカー、ゲノム網羅的遺伝子多型の違いなどについて包括的に解析する。

#### 3. 研究の方法

すでに施行した GWAS の結果を独立した集団にて検証するために、新たな対象で花粉症の有無、感作の有無、遺伝子 DNA を収集した。種々の血清バイオマーカーを測定し、感作発症群、感作非発症群で比較した。欧米で報告されてきた花粉症関連遺伝子の日本人における意義を検討を行った。花粉症の発症と関連した遺伝因子について機能解析を進めた。

#### 4. 研究成果

これまでの研究において、喘息やアトピー性皮膚炎の既往歴がなく、さらに 14 種類の吸入抗原 (ダニ、ハウスダスト、ネコ上皮、イヌ上皮、オオアワガエリ、ハルガヤ、ブタクサ、ヨモギ、スギ、ペニシリウム、クラドスポリウム、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルス) に感作されている (IgE MAST26 ルミカウント値 > 1.0) 348 名の日本人成人アレルギー性鼻炎患者を集め、ゲノム DNA を抽出、血清を分離して保管している。日本人のアレルギー性鼻炎患者 348 名、鼻炎のない健常者 602 名を用いてアレルギー性鼻炎に対する GWAS を行った。アレルギー性鼻炎の診断は、被験者からの質問紙票による自己申告と、14 種類の吸入抗原に対する非特異的 IgE 陽性を用いた。その結果、染色体 10 番にアレルギー性鼻炎と強い関連を示す領域を認め ( $p=3.4 \times 10^{-7}$ )、同領域は *PTPLA/STAM* 遺伝子の近傍であることを確認した。

この領域にある一塩基多型 (SNP) は、*STAM* (Signal Transducing Adaptor Molecule) の eSNP (遺伝子の発現量に関係のある SNP) であることが判明し、アレルギー性鼻炎群では *STAM* の発現量が低下する Allele との関連を認めた。ケモカイン受容体 *CXCR4* はアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜で発現が亢進していることが知られている (J Immunol, 2002, Clin Exp Allergy, 2005)。最近になって *STAM* 遺伝子は、この *CXCR4* の分解に関与している可能性が報告されている (Molecular Biology of the Cell, 2010)。つまり、*CXCR4* の分解に関わる *STAM* の発現量が低下する Allele を持つ個体は、*CXCR4* の発現亢進を介してアレルギー性鼻炎発症の感受性が高まっている可能性がある。

2型の免疫応答のネガティブレギュレーターとしての働きを持つ遺伝子TYR03(a member of the TAM (TYR03, AXL, and MERTK) family of receptor tyrosine kinases)のmRNAの発現を抑制する機能的SNPが、アレルギー感作とアレルギー性鼻炎の病因として重要であることを示し、報告した。正確な分子機構は明確ではないが、肺の樹状細胞におけるTYR03の発現減少が2型T細胞の活性化を増強する可能性が示されており、アレルギー感作とアレルギー性鼻炎への感受性を高める可能性が支持された。過去のGWASメタ解析ではTYR03は喘息感受性遺伝子として報告されているが、我々の解析では喘息との関連は示されなかった。

また、アレルゲン感作に関係する遺伝子群から算出した遺伝的リスクスコアについても報告を行った。非日本人の2つのGWASにおいてアトピー素因との関連が示された25個の遺伝子領域に着目し、最も関連の強いSNP群を用いて遺伝的リスクスコアを算出した。このリスクスコアはアトピー陽性者で陰性者に比較して有意に高値であった。しかし喘息患者では健常者と比較してリスクスコアに差はなく、アレルゲンへの易感作体質が喘息発症に与える影響は従来考えられているより小さい可能性を示した。

さらに、アレルゲン感作に関係する遺伝的リスクスコアと CDHR3 遺伝子多型や TYR03 遺伝子多型との交互作用についても解析を追加し報告を行った。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Kanazawa J, Masuko H, Yamada H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kitazawa H, Iijima H, Naito T, Hirota T, Tamari M, Hizawa N.

How important is allergic sensitization as a cause of atopic asthma?

Allergology International 2018. 10.1016/j.alit.2017.10.005. 査読有

Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Kitazawa H, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N.

Association analyses of eQTLs of the TYR03 gene and allergic diseases in Japanese populations.

Allergology International 2019. 10.1016/j.alit.2018.07.004. 査読有

〔学会発表〕(計 3件)

金澤潤、増子裕典、北沢晴奈、谷田貝洋平、飯島弘晃、内藤隆志、広田朝光、玉利真由美、坂本透、檜澤伸之

アレルギー感作感受性遺伝子群が CDHR3 及び TYR03 遺伝子の効果に与える影響

第 59 回日本呼吸器学会学術講演会 2019 年

金澤潤、増子裕典、山田英恵、谷田貝洋平、北沢晴奈、飯島弘晃、内藤隆志、広田朝光、玉利真由美、坂本透、檜澤伸之

アレルギー感作関連遺伝子が成人喘息に与える影響

第 67 回日本アレルギー学会学術大会 2018 年

J.Kanazawa, H.Masuko, H.Kitazawa, H.Yamada, Y.Yatagai, H.Iijima, T.Naito, T.Saito,  
E.Noguchi, T.Hirota, M.Tamari, T.

Sakamoto, N.Hizawa

Genetic association of eQTLs of the TYRO3 gene and allergic diseases in a Japanese  
population

アメリカ胸部疾患学会 2018 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。