

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11371

研究課題名(和文)慢性副鼻腔炎とその表現型に関する遺伝的要因の解明

研究課題名(英文)Genetics of chronic rhinosinusitis and related phenotypes

研究代表者

廣田 朝光(Hirota, Tomomitsu)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：50435674

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)：慢性副鼻腔炎は様々なフェノタイプとエンドタイプをもつ不均一性の高い疾患である。慢性副鼻腔炎の病態機構の理解を深めるため、我々は遺伝的関連解析を行った。慢性副鼻腔炎とアレルギーとの関連は度々示唆されているため、我々は候補遺伝子アプローチを用いて、アレルギー疾患のGWASで報告されている52遺伝子多型について関連解析を行った。それぞれ独立な2集団の慢性副鼻腔炎群と対照群を用いて統合解析を行った結果、6箇所のゲノム領域の遺伝子多型において有意な関連を認めた。より詳細な遺伝的、機能的な解析は必要となるが、これらの知見は慢性副鼻腔炎の遺伝的要因の理解の一助となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性副鼻腔炎は国内外を問わず有病率の高い疾患であり、その一部には、喘息を合併するもの、難治性の好酸球性副鼻腔炎、NSAID 不耐症など重篤な症状を示し、科学的な病態解明が待たれる疾患である。より詳細な研究が必要となるが、本研究で同定された慢性副鼻腔炎の遺伝的要因は、慢性副鼻腔炎の病態機構のより深い理解につながり、効果的な予防法や治療法の開発に貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Chronic rhinosinusitis (CRS) is a complex heterogeneous disease with different phenotypes and endotypes. To improve our understanding of the pathological mechanisms underlying CRS, we performed an association study of CRS. Because of frequent assumption of an association between CRS and allergy, we chose a candidate gene approach, and focused on 52 susceptibility variants previously reported in GWAS for allergic diseases. As a result of the combined analysis using two independent case-control sample sets, we identified significant associations between CRS and six loci (5q22.1, KIF3A/IL13; 2q12, IL1RL1/IL18R1/IL18RAP; MHC region, HLA-DQA1 and MICB; 5q35, LTC4S; 9p24.1, IL33; 2p25.1, LINC00299). Although further genetic and functional analyses are needed, these findings improve our understanding of genetic factors for CRS.

研究分野：アレルギー、遺伝学

キーワード：慢性副鼻腔炎 遺伝子多型 GWAS 関連解析 メタ解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性副鼻腔炎は、国内外を問わず有病率の高い疾患であり、その一部には、喘息を合併するもの、難治性の好酸球性副鼻腔炎、NSAID 不耐症など重篤な症状を示すものも含まれ、アレルギーの関与が示唆されるものも含まれ、科学的な病態解明と予防、治療法の確立が待たれる疾患である。しかしながら、慢性副鼻腔炎の遺伝的要因についての報告は、国内外を問わず限られており、大きなサンプルサイズや複数の集団での検証がなされている報告は極めて少ない。また、慢性副鼻腔炎の一部の病態では、本邦と欧米では異なることが知られており、日本人における遺伝的要因の探索は、人種差の観点から重要である。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝的要因の検証を複数の集団を用いて行うことにより、信頼性のより高い慢性副鼻腔炎の遺伝的要因の探索を行い、その病態機構の解明を試みることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 信頼性のより高い遺伝的解析を実行するため、疾患群と対照群をそれぞれ独立な 2 集団を用いて、遺伝子多型 (主に SNP) を用いた関連解析を行った。

(2) 慢性副鼻腔炎の病態機構にアレルギーの関与が示唆されているため、アレルギー疾患 (気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など) の GWAS (genome wide association study) で関連の報告のなされた遺伝子多型を関連解析の主な候補とし、遺伝子多型の genotyping は、Invader 法にて実施した。

4. 研究成果

(1) 候補の遺伝子多型

アレルギー関連疾患の GWAS 等 (アトピー性皮膚炎、気管支喘息、気管支喘息の発症年齢、慢性副鼻腔炎) で関連が報告されている 52 遺伝子多型を慢性副鼻腔炎の関連解析の候補として選択した。

(2) 関連解析について

第 1 集団は、慢性副鼻腔炎群 424 名、対照群 926 名、第 2 集団は、慢性副鼻腔炎群 261 名、対照群 1002 名を用い、合計、慢性副鼻腔炎群 685 名、対照群 1928 名を用いて関連解析を行った。前述の 52 遺伝子多型について、独立な 2 集団での関連解析の結果を Cochran-Mantel-Haenszel test を用いてメタ解析したところ、5q22.1 (KIF3A/IL13)、2q12 (IL1RL1/IL18R1/IL18RAP)、MHC 領域 (HLA-DQA1 および MICB)、5q35 (LTC4S)、9p24.1 (IL33)、2p25.1 (LINC00299) の 6 箇所のゲノム領域で有意な関連を示す遺伝子多型が認められた。

(3) 2q12 のゲノム領域

メタ解析により同定した慢性副鼻腔炎の病態に関連する 6 箇所のゲノム領域のうち、IL1RL1、IL18R1、IL18RAP などの遺伝子を含む 2q12 のゲノム領域の遺伝子多型は、大変興味深いことに、この領域は、欧米を中心とした GWAS において、慢性副鼻腔炎と密接に関わりのある鼻ポリープとの関連が新たに認められている (Nat Genet. 2019 51:267-276)。慢性副鼻腔炎はその一部の病態からアレルギーの関与が示唆される。研究代表者は、アレルギー疾患の GWAS で関連の見られた遺伝子多型について、慢性副鼻腔炎との関連解析を行った。初年度に独立の 2 集団を用いたメタ解析により同定した慢性副鼻腔炎の病態に関連する 6 箇所のゲノム領域のうち、IL1RL1、IL18R1、IL18RAP などの遺伝子を含む 2q12 のゲノム領域を中心にどのように病態に関与するかについて機能的な解析を進めた。大変興味深いことに、この領域は、欧米を中心とした GWAS において、慢性副鼻腔炎と密接に関わりのある鼻ポリープとの関連が新たに認められている (Nat Genet. 2019 51:267-276)。慢性副鼻腔炎と最も強い関連を示した 2q12 のゲノム領域の rs1420101 は、気管支喘息、鼻ポリープなどの GWAS の報告と同じリスクアレルの方向性を示した。in silico の解析で、rs1420101 及び、これと強い連鎖不平衡をもつ複数の遺伝子多型は、DNase I 高感受性領域に含まれること、ヒストン修飾の情報からプロモーター、エンハンサーとしての機能が予測されること、IL1RL1、IL18R1 の遺伝子発現量と相関を持つこと (eQTL: expression quantitative trait loci)、転写因子などの DNA への結合能を変化させること、などが種々の細胞、臓器において示された。

(4) 慢性副鼻腔炎患者の血液を約 100 検体、新たに収集を行い、このうち、54 検体についてゲノム抽出を行った。これらの検体を追加することにより、サンプルサイズが大きくなり、より信頼性の高い関連解析が可能となる。

(5) 新たな候補遺伝子として、近年、欧米で報告された真菌の colonization に密接に関与する遺伝子の rare variant について、日本人の慢性副鼻腔炎患者を用いて探索を行った。報告のあった rare variant は、我々の日本人慢性副鼻腔炎の集団において検出できなかった。この rare variant の有無は人種に依存する可能性が示唆された。rare variant の探索において、連鎖不平衡の強い、それぞれアミノ酸の変異を伴う近傍の 2 つの common variant を検出した。これらの

common variant は、2つのアミノ酸変異を同時に起こすため、遺伝子の機能への影響が強いと推測することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakayama T, Hirota T, Asaka D, Sakashita M, Ninomiya T, Morikawa T, Okano M, Haruna S, Yoshida N, Takeno S, Tanaka Y, Yoshikawa M, Ishitoya J, Hizawa N, Isogai S, Mitsui C, Taniguchi M, Kojima H, Fujieda S, Tamari M	4. 巻 69
2. 論文標題 A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 138-140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2019.06.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa J, Kitazawa H, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N	4. 巻 20
2. 論文標題 A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12881-019-0786-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tomomitsu Hirota, Tsuguhisa Nakayama, Masafumi Sakashita, Shigeharu Fujieda, Nobuyuki Hizawa, Masami Taniguchi, Mayumi Tamari
2. 発表標題 A TSLP variant is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease
3. 学会等名 EAACI 2018（ヨーロッパアレルギー学会）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomitsu Hirota, Mayumi Tamari, Tsuguhisa Nakayama, Nobuyuki Hizawa, Sumito Isogai, Shigeharu Fujieda, Chihiro Mitsui, Masami Taniguchi,
2. 発表標題 A polymorphism in thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in the Japanese population
3. 学会等名 32nd Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広田朝光, 中山次久, 藤枝重治, 谷口正実, 小島博己, 玉利真由美
2. 発表標題 TSLP遺伝子の多型と日本人慢性副鼻腔炎患者における関連解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣田朝光, 中山次久, 小島博己, 坂下雅文, 藤枝重治, 谷口正実, 玉利真由美
2. 発表標題 日本人集団におけるTSLP遺伝子の遺伝子多型と慢性副鼻腔炎の関連解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田朝光
2. 発表標題 アレルギー関連疾患のゲノム解析・総論
3. 学会等名 日本アレルギー学会 第6回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔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
---------------------------	-----------------------	----