

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07529

研究課題名(和文) アリルの片親起源効果を考慮した多発性硬化症リスク遺伝子の新規同定と寄与機構の解明

研究課題名(英文) Parent-of-origin effect in multiple sclerosis susceptibility

研究代表者

磯部 紀子 (Isobe, Noriko)

九州大学・医学研究院・特任准教授

研究者番号：60452752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)において片親起源効果に注目し遺伝的要因の発症への寄与機構を検討した。MS関連遺伝子領域であるEVI5領域について、父由来のアリルが発症に関わる領域と、母由来のアリルに関わる領域の両方があることを見いだした。また、各個人がどの程度MSの遺伝的リスクを有しているのかを数値化し、MS患者の家系データを用いて検討した。母の値が父より高い家系が多く、父とMSに罹患した子供の値の間に正の相関があり、片親または両親の値が高いほど子供の値が高かった。以上より、片親起源効果の検討によりMS発症の詳細な仕組みが解明され両親の遺伝的凝集度がMS発症リスクに軽微ながらも影響する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、神経難病の1つである、多発性硬化症について、その発症の仕組みを明らかにするための研究である。多発性硬化症の発症には、遺伝的発症リスクと環境由来のリスク因子の両方とが組み合わさっているが、遺伝的リスクにおいても、その遺伝的リスクアリルが父親由来であるのか、母親由来であるのか、によって、影響が異なる可能性を見いだした。

本研究によって、これまでの多発性硬化症の発症メカニズムに対し、エピジェネティックな要因を加えて検討することで、多発性硬化症の発症メカニズムをより深く解明することができた。

研究成果の概要(英文)：Multiple sclerosis is a complex disease which both genetic and environmental factors play roles in its pathogenesis. Parent-of-origin effect means that the phenotypic effect of an allele depends on whether the allele is inherited from an individual's mother side or father side. We aimed to clarify whether parent-of-origin effect plays any roles in the pathomechanism of the established MS risk-associated regions and whether analysis which cares parent-of-origin effect can contribute for finding novel MS-associated loci. As a result, we found out that one of the established MS loci, the EVI5 locus on chromosome 1 possessed a MS susceptibility region where maternal allele contributed to MS Risk and another region where paternal allele contributed to MS risk. In conclusion, the analysis on parent-of-origin effect could help understanding of MS susceptibility through epigenetic mechanism.

研究分野：神経内科学、神経免疫学

キーワード：多発性硬化症 片親起源効果 遺伝的凝集度

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、遺伝的要因と環境要因など、複数の要因によって発症する、多因子疾患である¹⁾。これまでのゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、ヒトゲノム上に 200 以上のリスク遺伝子領域が同定されたものの、個々の寄与は小さく、遺伝的要因の大部分は説明できていない (missing heritability)²⁾。従来の遺伝子関連解析は、患者群と対照群間での一塩基多型 (SNP) のアリル頻度の比較に基づいており、アリルが父、母どちら由来の染色体上にあっても周辺遺伝子機能に与える影響は同じとみなし、“parent-of-origin” (片親起源)³⁾ については十分に検討されていなかった。片親起源効果は、主にゲノムインプリンティングや性染色体、ミトコンドリア遺伝子、母親の遺伝子型による子宮内環境への影響等により、一方の親由来の遺伝子のみ発現することで生じるとされる。そこで申請者は、missing heritability を説明するものとして、由来する親の性別により MS 発症への遺伝子の寄与度が異なる「片親起源効果」が病態に重要であるとの仮説を立て、片親起源効果に注目することで、既知の MS 関連遺伝子領域の発症への寄与メカニズムがより詳細に把握でき、さらに、これまでの手法で同定できなかった、新規の MS リスク関連遺伝子領域を同定することができるのではないか、と考えた。

2. 研究の目的

遺伝的要因の MS 発症への寄与機構において、片親起源効果に注目することにより、エピジェネティクス機構が果たす役割を明らかにする。

3. 研究の方法

両親および発端者の 3 名 (trio) からなる欧米白人 931 家系の全ゲノム SNP データとハプロタイプ情報を用いた最新の多項式モデルによる関連解析を行い、各 SNP のアリルが父 (または母) から発端者へ遺伝する頻度が偶然に比べて有意に多いか検定し、アリルが由来する親によるアリルの MS 発症への寄与度の違いを検討した。解析には、本解析目的に特化した PREMIM/EMIM ソフトウェア⁴⁾を使用した。まず、既知の MS 発症に関わる、ヒト白血球抗原 (HLA) 領域以外の遺伝子領域に位置する 200 個の遺伝子領域を対象に、片親起源効果が確認される領域を探索した。さらに、本手法により、新規 MS 発症リスクに関連する候補領域を探索した。

また、既知の MS 発症に関連する 200 個の遺伝子領域内に位置する、リスクをタグ付けする SNP を用い、各人がどの程度 MS 発症リスクを有するかを示す、遺伝的凝集度を算出した。この凝集度が、家系内においてどのように分布しているのか、家系内の凝集パターンの特徴を解析した。

4. 研究成果

PREMIM/EMIM ソフトウェアを用い、200 個の MS リスク関連一塩基多型 (SNP) について、片親起源効果を解析した。すると、既知の MS 関連遺伝子領域である、第 1 染色体上の *EVI5* 領域において、父由来のアリルが発症に関わる遺伝子領域と、母由来のアリルが発症に関わる遺伝子領域とがそれぞれ存在していた。さらに、ゲノムワイドに片親起源効果について関連解析を行い、新規の MS 関連遺伝子候補領域を絞り込んだ。

さらに、米国との共同研究において、既知の MS 発症リスク関連遺伝子領域それぞれについて、リスクとリンクしたタグ SNP のリスク関連アリルを、各個人がどの程度有しているのか、その総和を示す遺伝的凝集度を、家系データを用いて検討した。具体的には、一方が MS を発症している両親とその複数の子供からなるデータで、子供的一方は MS に罹患し、もう一方は MS に非罹患であった。検討の結果、対象家系において、最も多いパターンは、母の遺伝的凝集度が一般平均より高く、父が低いパターンであったが、各メンバー間の凝集度の相関をみたところ、父と MS に罹患した子供の凝集度の間に正の相関があり、かつ、片親あるいは両親の凝集度が高いほど、子供の凝集度が高い結果であった。

以上より、片親起源効果に注目することにより、既知の MS リスク関連遺伝子領域において、MS 発症へのより詳細な寄与機構が明らかになった。また、その総和として、両親の遺伝的凝集度が、次の世代における MS リスクに、軽微ではあるが影響を与える可能性が示唆された。

<引用論文>

- 1) Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet.* 2017; 33: 960-970.
- 2) Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, et al. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 1193-1198.
- 3) Lawson HA, Cheverud JM, Wolf JB. Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nat Rev Genet.* 2013; 14: 609-617.
- 4) Howey R, Cordell HJ. PREMIM and EMIM: tools for estimation of maternal, imprinting and interaction effects using multinomial modelling. *BMC Bioinformatics.* 2012; 13: 149.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Sakai S, Nomiyama H, Togao O, Hiwatashi A, Niino M, Isobe N, Kira J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Contribution of cortical lesions to cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61012-3	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 Fukumoto S, Nakamura Y, Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Sakoda A, Hiwatashi A, Shinoda K, Yamasaki R, Tsujino A, Kira J.	4. 巻 413
2. 論文標題 Risk HLA-DRB1 alleles differentially influence brain and lesion volumes in Japanese patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116768 ~ 116768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ogata H, Isobe N, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Kira J.	4. 巻 339
2. 論文標題 Unique HLA haplotype associations in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577139 ~ 577139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.577139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujii T, Yamasaki R, Miyachi Y, Nagata S, Maimaitijiang G, Nakamura Y, Shinoda K, Matsushita T, Isobe N, Kira J.	4. 巻 409
2. 論文標題 Central nervous system-specific antinuclear antibodies in patients with multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116619 ~ 116619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116619	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, Watanabe M, Shinoda K, Masaki K, Isobe N, Yamasaki R, Kira J.	4. 巻 38
2. 論文標題 Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 101872 ~ 101872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.101872	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhao Y, Yamasaki R, Yamaguchi H, Nagata S, Une H, Cui Y, Masaki K, Nakamuta Y, Iinuma K, Watanabe M, Matsushita T, Isobe N, Kira J.	4. 巻 117
2. 論文標題 Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2160 ~ 2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1901294117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Y, Liu Z, Fukumoto S, Shinoda K, Sakoda A, Matsushita T, Hayashida S, Isobe N, Watanabe M, Hiwatashi A, Yamasaki R, Kira J.	4. 巻 27
2. 論文標題 Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 92 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata H, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Machida A, Morimoto N, Kaida K, Masuda T, Ando Y, Kuwahara M, Kusunoki S, Nakamura Y, Matsushita T, Isobe N, Kira J.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti neurofascin 155 antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.50931	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 International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.	4. 巻 365
2. 論文標題 Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 6460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aav7188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe M, Nakamura Y, Michalak Z, Isobe N, Barro C, Leppert D, Matsushita T, Hayashi F, Yamasaki R, Kuhle J, Kira J.	4. 巻 93
2. 論文標題 Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1299 ~ e1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000008160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Maimaitijiang G, Watanabe M, Shinoda K, Isobe N, Nakamura Y, Masaki K, Matsushita T, Yoshikai Y, Kira J.	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term use of interferon- in multiple sclerosis increases V 1(-)V 2(-)V 9(-) T cells that are associated with a better outcome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1574-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Beecham AH, Amezcua L, China A, Manrique CP, Rubi C, Isobe N, Lund BT, Santaniello A, Beecham GW, Burchard EG, Comabella M, Patsopoulos N, Fitzgerald K, Calabresi PA, De Jager P, Conti DV, Delgado SR, Oksenberg J, McCauley JL.	4. 巻 in press
2. 論文標題 The genetic diversity of multiple sclerosis risk among Hispanic and African American populations living in the United States	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis Journal	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1352458519863764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Didonna A, Canto E, Shams H, Isobe N, Zhao C, Caillier S, Condello C, Yamate-Morgan H, Tiwari-Woodruff SK, Mofrad MRK, Hauser SL, Oksenberg JR.	4. 巻 101
2. 論文標題 Sex-specific Tau methylation patterns and synaptic transcriptional alterations are associated with neural vulnerability during chronic neuroinflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 56 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saitoh B, Yamasaki R, Hiwatahi A, Matsushita T, Hayashi S, Mitsunaga Y, Maeda Y, Isobe N, Yoshida K, Ikeda S, Kira J.	4. 巻 31
2. 論文標題 Discriminative clinical and neuroimaging features of motor-predominant hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids and primary progressive multiple sclerosis: A preliminary cross-sectional study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Multiple Sclerosis and Related Disorders	6. 最初と最後の頁 22 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msard.2019.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 International Multiple Sclerosis Genetics Consortium.	4. 巻 10
2. 論文標題 A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09773-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 該当する

1. 著者名 Zhang X, Fujii T, Ogata H, Yamasaki R, Masaki K, Cui Y, Matsushita T, Isobe N, Kira J.	4. 巻 330
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid cytokine/chemokine/growth factor profiles in idiopathic hypertrophic pachymeningitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 38 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.01.010	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Isobe N, Hayashi F, Cossu D, Yokoyama K, Maimatijiang G, Nakamura Y, Matsushita T, Kira JI.
2. 発表標題 Increase of Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis (MAP) antibody in multiple sclerosis
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Kira J.
2. 発表標題 Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isobe N.
2. 発表標題 Progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of disease-modifying therapies. Genetic backgrounds of Japanese MS and JC virus antibody.
3. 学会等名 60th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isobe N, Hayashi F, Matsushita T, Okamoto K, Kira JI.
2. 発表標題 T cell receptor repertoire in a monozygotic triplet discordant for multiple Sclerosis.
3. 学会等名 35th Congress of The European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林史恵、磯部紀子、Jacob Glanville、松下拓也、吉良潤一。
2. 発表標題 HLA-DRB1*04:05陽性MS患者におけるサイトメガロウイルス（CMV）関連T細胞受容体の同定。
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯部紀子、林史恵、渡邊充、松下拓也、岡本幸市、吉良潤一。
2. 発表標題 表現型不一致の一卵性品胎における多発性硬化症関連T細胞受容体レパトア解析。
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isobe N.
2. 発表標題 Genetic approach for disease heterogeneity of multiple sclerosis: for the era of precision medicine. Perspectives on Personalized Medicine for Multiple Sclerosis.
3. 学会等名 12th Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isobe N, Dilek HF, Sakoda A, Hayashi F, Watanabe M, Matsushita T, Kira JI.
2. 発表標題 Increase of EBV lytic infection in Japanese patients with multiple sclerosis.
3. 学会等名 The 12th Congress of the PACTRIMS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isobe N, Tsai A, Caillier SJ, Santaniello A, Kira J, Hauser SL, Oksenberg JR.
2. 発表標題 Parent-of-origin effects in multiple sclerosis
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Isobe N.
2. 発表標題 Multiple sclerosis: from genetics to epigenetics.
3. 学会等名 The 6th LingNan-Internatinoal Neurology and Neuroimmunology Meeting (LINIM, 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 磯部紀子、Andy Tsai、Stacy J Caillier、Adam Santaniello、松下拓也、吉良潤一、Stephen L. Hauser、Jorge R. Oksenberg .
2. 発表標題 片親起源効果を用いた新規多発性硬化症リスク遺伝子の探索
3. 学会等名 第30回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Isobe N, Tsai A, Caillier SJ, Santaniello A, Kira JI, Hauser SL, Oksenberg JR.
2. 発表標題 Parent-of-origin genetic effects in multiple sclerosis.
3. 学会等名 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究 分担者	松下 拓也 (Matsushita Takuya) (00533001)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究 分担者	吉良 潤一 (Kira Jun-ichi) (40183305)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

	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
研究 協力者	オクセンバーグ ホルヘ (Oksenberg Jorge)	カリフォルニア大学サンフランシスコ校	

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		
米国	University of California San Francisco		