

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16524

研究課題名(和文) 多人種集団を対象としたベーチェット病の大規模遺伝子解析研究

研究課題名(英文) Large-scale genetic analysis study of Behcet's disease in a multi-racial population

研究代表者

竹内 正樹 (TAKEUCHI, Masaki)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：80794081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す原因不明の難治性炎症性疾患である。発症機序はまだまだ不明であるが、環境要因と遺伝要因の両方が関与していると考えられている。今回、我々は日本人、イラン人、トルコ人による多人種のベーチェット病遺伝子解析研究を行った。ImmunoArray (Illumina社)を用いて日本人とイラン人のジェノタイプピング後に遺伝子解析を行い、それぞれの人種で、ベーチェット病の発症に強く相関する遺伝子領域を同定した。また、以前の研究で取得したトルコ人の遺伝子解析データを用いて、3人種のメタ解析を行ったところ、3人種に共通して感受性遺伝子を新たに同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベーチェット病は原因不明の難治性疾患であり、我が国の特定疾患に指定されている。その発症機序は未だ不明であり、治療法も確立されていない。ベーチェット病は多因子遺伝子疾患であり、感受性遺伝子を同定するには大規模のサンプルが必要となる。本研究は、ベーチェット病の国際共同研究であり、日本人、イラン人、トルコ人の3つの人種から、患者3000例、健常者3000例を超える規模となった。本研究で得られた遺伝学的知見はベーチェット病の病態を解明するカギとなりうるものであった。将来的には解明された病態に関与する分子に作用する生物製剤の開発など創薬にも繋がっていくことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Behcet's disease is an intractable inflammatory disease of unknown aetiology that causes repeated acute inflammation of various organs throughout the body. The pathogenesis of the disease is still unclear, but both environmental and genetic factors are thought to be involved. In this study, we conducted a multiracial genetic analysis of Behcet's disease in Japanese, Iranian, and Turkish populations. The susceptibility gene loci that strongly associate with the development of Behcet's disease were identified in each race. In addition, we conducted a meta-analysis of the three races by adding the genetic analysis data of Turks obtained in a previous study, and identified new susceptibility genes common to the three races.

研究分野：眼科学

キーワード：ベーチェット病 感受性遺伝子 ゲノムワイド関連解析 遺伝子解析 日本人

1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病は遺伝要因と環境要因が複合的に関与して発症すると考えられており、HLA-B 遺伝子の HLA-B*51 アリルは最も強い遺伝要因あることが知られている。我々のグループは 2010 年にゲノムワイド関連解析研究 (GWAS) を遂行しベーチェット病で初めてゲノムワイドレベル ($P < 5 \times 10^{-8}$) の相関を示す感受性遺伝子を報告した (Nat Genet 2010;42:703-6.)。その後、GWAS は現在までに 9 報が報告されており、複数の感受性遺伝子が同定された。しかしながら、現在までに同定された遺伝子をすべて合わせてもベーチェット病の発症要因全体の 30% に満たないことが見積もられ、未同定の遺伝要因 (missing heritability) が未だ多く存在することが示唆されている。Missing heritability の一つの要因として、GWAS ではゲノム全体をカバーするように SNP を満遍なく選出しているため、各遺伝子領域の SNP 密度は低くなり、感受性を検出するに十分な遺伝情報が得られていなかった可能性が挙げられる。そこで過去の免疫関連疾患の GWAS のデータをもとに、免疫疾患に関連する領域の SNP ジェノタイピングに特化したマイクロアレイである ImmunoChip が開発された。ImmunoChip により免疫に関連する遺伝子領域の密度の高い遺伝情報を得ることが可能となり、これまでに多くの免疫疾患で感受性遺伝子の同定を成功させてきた。現在は、新たな遺伝子研究の結果を踏まえてアップデートされた ImmunoChip の後継マイクロアレイである ImmunoAssay が利用できるようになった。

研究責任者である竹内正樹は、2017 年にベーチェット病においてトルコ人集団を対象として ImmunoChip を用いた遺伝子解析研究を遂行し新たに 6 の感受性遺伝子領域を報告した (Nat Genet 2017;49:438-43.)。この研究はアメリカ国立衛生研究 (NIH) やイスタンブール大学、テヘラン大学との国際共同研究であり、トルコ人、日本人、イラン人の 3 つの人種から患者計 3,477 例、健常者 3,342 例が解析されており、ベーチェット病における過去最大規模の遺伝子解析研究となった。

ベーチェット病では人種によって臨床症状が異なることが以前より知られていたが、これまでのベーチェット病の遺伝子解析研究によって遺伝要因についても人種による違いがみられることが分かっており、遺伝要因の違いが臨床像や治療法の違いに影響を与えている可能性が考えられている。そのため、我が国のベーチェット病の病態および発症機序の解明には日本人集団の遺伝子解析が不可欠であり、ImmunoAssay を用いた日本人集団の遺伝子解析研究の期待が高まっている。

2. 研究の目的

本研究では、ImmunoChip の後継マイクロアレイである ImmunoAssay を用いた日本人集団の大規模な遺伝子解析研究を行うことで、新たな感受性遺伝子の同定、人種特異的な遺伝要因を解明することを目的とする。また、本研究を通して得られた遺伝要因をもとにベーチェット病治療の標的となりうる分子の同定とそれに作用する創薬を目的として医薬分子候補のスクリーニングを行う。

3. 研究の方法

(1) 日本人集団を用いた ImmunoAssay による免疫関連遺伝子領域の高密度遺伝子解析：日本人患者 700 例、日本人健常者 1,000 例を対象として、ゲノム全域に渡って免疫関連遺伝子領域を網羅するイルミナ社の ImmunoArray (約 25 万個の SNPs) を用いて免疫関連遺伝子領域の高密度な SNP ジェノタイピングを実行した。

(2) 日本人集団とトルコ人集団を対象とした免疫関連遺伝子領域の網羅的メタ解析：以前の研究で取得した、トルコ人集団 (患者 1,900 例、健常者 1,779 例) のジェノタイプデータを用いて (Nat Genet 2017;49:438-43.) 「得られる日本人集団の結果」と「取得済みのトルコ人集団の結果」を統合した免疫関連遺伝子領域の網羅的なメタ解析を実行した。

(3) 韓国人集団およびイラン人集団を用いた追認試験： の GWAS メタ解析で得られた結果を評価するため、において網羅的に検出される候補 SNP を対象に、韓国人集団 (患者 400 例、健常者 800 例) とイラン人集団 (患者 982 例、健常者 826 例) を用いて追認試験を実行し、ベーチェット病と真に相関を示す免疫関連遺伝子領域内の SNP (遺伝要因) を網羅的に同定する。

4. 研究成果

今回、我々は日本人集団の免疫関連遺伝子領域の高密度ジェノタイピングをImmunoArray (Illumina社)を用いて行った。そして、以前取得したトルコ人集団のジェノタイプデータを用いて、網羅的なメタ解析を行うことで人種を超えて強い相関を示す感受性遺伝子を同定した。さらに、イラン人、韓国人集団のDNAサンプルを用いてvalidation studyを行ったのちに、4人種のメタ解析を行うことでより強固な相関を示す感受性遺伝子を同定した。本国際共同研究で得られた遺伝学的知見によってベーチェット病の病態の理解が深まった。また、今回明らかとなった免疫系に關与する分子に直接作用する生物製剤の開発など創薬や治療法の確立にも繋がっていくことが期待される。

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
---------	---------