

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07955

研究課題名(和文) ゲノム不安定性による体細胞モザイクを介したクローン病の発症・病態変化の解析

研究課題名(英文) Analysis of the Onset and Pathological Changes of Crohn's Disease through Somatic Mosaicism Mediated by Genomic Instability

研究代表者

角田 洋一 (Kakuta, Yoichi)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：50509205

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)：日本人炎症性腸疾患患者3339名の血液中のモザイク染色体異常(mCA)をゲノム解析し、その頻度や遺伝的背景、臨床的特徴を検討した。その結果、クローン病は潰瘍性大腸炎に比べてmCAの発生率が高く、特に染色体3番と6番の異常が顕著であった。mCAは年齢や臨床因子とは独立してCDのリスク因子であり、若年期のチオプリン使用がリスクを増加させることが示された。具体的には、粘膜免疫応答に関連する遺伝子が富化しており、「細菌に対する防御応答」や「粘膜の自然免疫応答」、「抗菌ペプチドによる抗菌体液性免疫応答」に関連していた。ただし、mCAの発生と関連する因子が原因なのか結果なのかは今後の検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の学術的意義として、クローン病(CD)患者におけるモザイク染色体異常(mCA)の高発生率と特定の染色体異常を世界で初めて明らかにしたことである。また、mCAがCDの独立したリスク因子であり、若年期のチオプリン使用がリスクを増加させることを示した。これにより、粘膜免疫応答に関連する遺伝子の関与が示唆され、CDの病態解明に貢献する。また、社会的にはCD患者の治療方針に影響を与える。特に、若年患者へのチオプリン使用のリスク評価が重要であり、適切な治療戦略の立案に寄与する。さらに、CD患者に対する早期の診断と治療法の改善に繋がり、患者の生活の質向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：We conducted a genomic analysis of mosaic chromosomal abnormalities (mCA) in the blood of 3,339 Japanese patients with inflammatory bowel disease (IBD) to investigate their frequency, genetic background, and clinical data. The results indicated that the incidence of mCA was significantly higher in patients with Crohn's disease (CD) compared to those with ulcerative colitis (UC), with notable abnormalities observed particularly on chromosomes 3 and 6. mCA was identified as an independent risk factor for CD, unrelated to age or other clinical factors. The use of thiopurines at a young age increased the risk of mCA. Specifically, genes related to mucosal immune responses were enriched, involving processes such as "defense response to bacteria," "mucosal innate immune response," and "antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptides." Further investigation is needed to determine whether the factors associated with the occurrence of mCA are causative or resultant.

研究分野：消化器内科学

キーワード：炎症性腸疾患 モザイク変異 染色体異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患 (IBD) 患者の治療として、造血幹細胞移植が注目されている。特に潰瘍性大腸炎 (UC) よりもクローン病 (CD) 患者で有効性が報告され、欧米では難治例に限定した治験も行われている。患者以外をドナーとした移植は遺伝的背景の異なる免疫系への入れ替えがおこるが、自己の末梢血造血幹細胞移植でも有効性を示すという報告から、生来の遺伝的背景以外に、後天的な造血細胞の変化が CD の病態にかかわることを示唆している。また、日本人や韓国人 IBD 患者の大規模調査では CD 患者は造血器腫瘍を合併するリスクが UC や一般の平均よりも高い。いずれの検討でも、チオプリンや抗体製剤によるリスクは示されていない。造血器腫瘍は造血幹細胞の後天的な遺伝子障害の蓄積が発症要因にあるが、その原因に IBD の慢性炎症がかかわっていると考えられていた。しかし、CD/UC はいずれも慢性炎症というリスクは共通で、CD だけリスクが高い理由はよくわかっていない。以上で共通する知見は、クローン病において何らかの造血幹細胞の後天的な変化が起きている可能性を示している。近年、造血器腫瘍のリスク要因として clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) が注目されている。これは、臨床的に血液疾患を発症はしていないものの造血器腫瘍で認められる体細胞遺伝子変異 (DNMT3A など) のあるクローンが増殖している「遺伝子変異」モザイクで、加齢によって増加する。また 2020 年に日本人においても加齢によって LOH などの「染色体異常」モザイクが増加することも示された。IBD においては、患者の腸管上皮細胞では炎症に耐性をもつ遺伝子変異を獲得したクローンが増殖していることや、発がんとの関係も示されている。このように、生来持つ遺伝子多型に加え、加齢や炎症などによる体細胞遺伝子変異が、疾患の病態や新たな疾患の発症にかかわる可能性が予想される。

2. 研究の目的

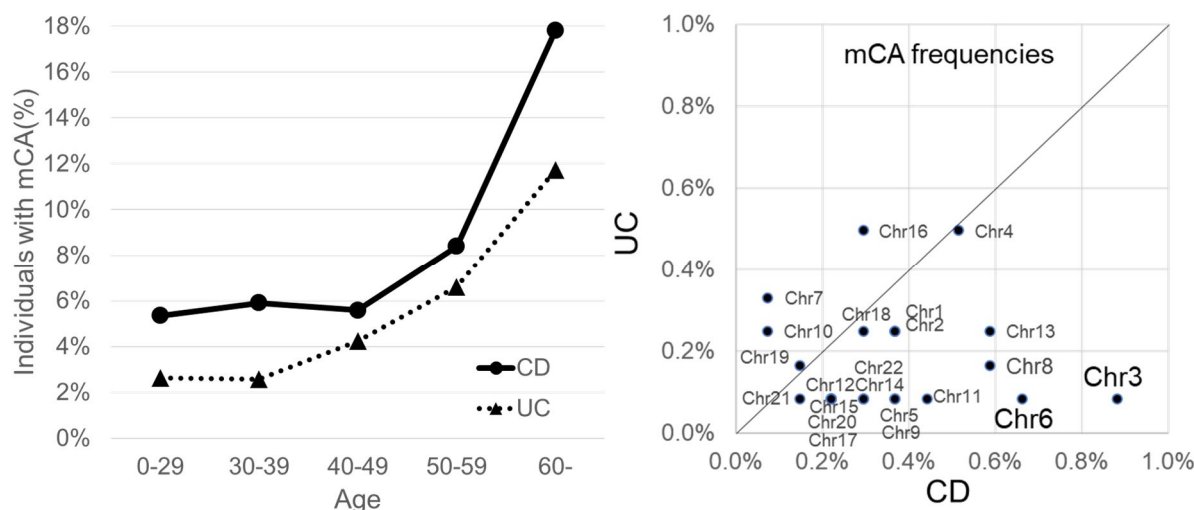
染色体不安定性を背景とした後天的な体細胞染色体・遺伝子異常モザイクの発生が日本人クローン病発症メカニズムである可能性を明らかにすること。

3. 研究の方法

日本人 IBD 患者における血液中のモザイク染色体異常 (mCA) の検討をゲノム解析から行う。また、モザイクの頻度の解析に加え、モザイク発生にかかわる遺伝的背景の検討、モザイクのある患者の臨床的特徴の検討を行う。

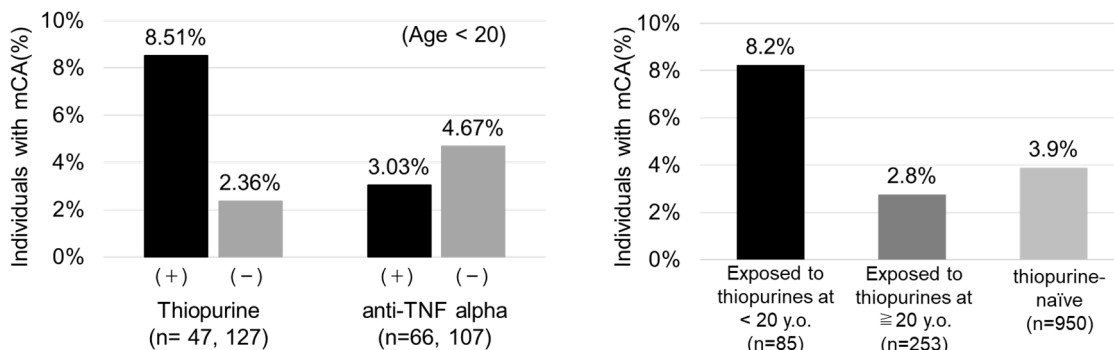
4. 研究成果

日本人 IBD 患者 3339 名のゲノム解析を行った。IBD の 2 つの表現型での比較の結果、CD の患者では、UC の患者に比べて mCA の発生率が有意に高いことが確認された、特に、染色体 3 番と 6 番における異常が CD 患者でより頻繁に観察された。CD は mCA の独立したリスク因子であり、年齢や他の臨床因子とは独立して mCA の発生に関連していることが示された。



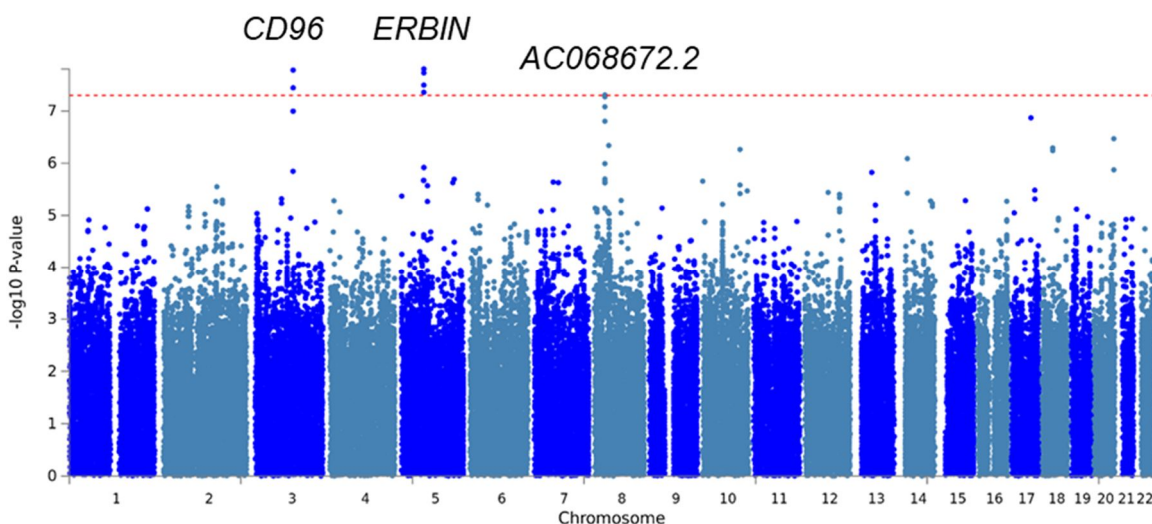
mCA の発生と疾患の持続期間、抗 TNF 抗体の使用、または他の臨床的因子との関連を検討したが、これら間には有意な関連性が確認されなかった。一方で、チオプリン治療の開始年齢 (特

に 20 歳未満での暴露) は mCA の発生と強く関連しており、若年期のチオプリン使用が独立したリスク因子であることが明らかになった。



CD 患者の mCA に特異的に位置する遺伝子は、粘膜免疫応答に関連する生物学的プロセスに有意に富化していることが示された。具体的には、「細菌に対する防御応答」や「粘膜の自然免疫応答」、「抗菌ペプチドによる抗菌体液性免疫応答」といったプロセスであった。

ゲノムワイド関連解析では、ERBIN、CD96、および AC068672.2 が CD 患者の mCA と有意に関連していることが判明した。



これらの結果は、CD が UC に比べて血液悪性腫瘍の発生リスクが高いことを示唆しており、特に若年期におけるチオプリン使用が mCA のリスクを増加させる可能性があることを示している。したがって、IBD 患者の治療においては、特に若年患者に対するチオプリン使用のリスクを慎重に評価する必要があると予想された。ただし、本研究の限界点として、mCA の発生と関連する因子が、その因子の結果なのか原因なのかが不明である点である。そのため、チオプリンを若年者で開始することがリスクであることを直接的に示す結果ではないことにも注意が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kakuta Y, Iwaki H, Umeno J, Kawai Y, Kawahara M, Takagawa T, Shimoyama Y, Naito T, Moroi R, Kuroha M, Shiga H, Watanabe K, Nakamura S, Nakase H, Sasaki M, Hanai H, Fuyuno Y, Hirano At, Matsumoto T, Kudo H, Minegishi N, Nakamura M, Hisamatsu T, Andoh A, Nagasaki M, Tokunaga K, Kinouchi Y, Masamune A	4. 巻 16
2. 論文標題 Crohn's Disease and Early Exposure to Thiopurines are Independent Risk Factors for Mosaic Chromosomal Alterations in Patients with Inflammatory Bowel Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 643 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjab199	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 Kakuta Yoichi, Kato Motohiro, Shimoyama Yusuke, Naito Takeo, Moroi Rintaro, Kuroha Masatake, Shiga Hisashi, Kinouchi Yoshitaka, Masamune Atsushi	4. 巻 153
2. 論文標題 Usefulness and difficulties with the thiopurine pharmacogenomic NUDT15 genotyping test: Analysis of real-world data in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 161 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.09.002	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 Zhanju Liu, Ruize Liu, Han Gao, (10人省略), Yoshitaka Kinouchi, Atsushi Masamune, Wenzhao Shi, Chengguo Shen, Zhenglin Guo, Kai Yuan, Shu Zhu, Dalin Li, Jianjun Liu, Tian Ge, Judy Cho, Mark J. Daly, Dermot P. B. McGovern, Byong Duk Ye, Kyuyoung Song, Yoichi Kakuta, Mingsong Li, and Hailiang Huang	4. 巻 55
2. 論文標題 Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 796 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-023-01384-0	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

〔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
研究 分担者	木内 喜孝 (Kinouchi Yoshitaka) (20250780)	東北大学・高度教養教育・学生支援機構・教授 (11301)	
研究 分担者	黒羽 正剛 (Kuroha Masatake) (70709469)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	

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