

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591436

研究課題名(和文) シェーグレン症候群の疾患感受性遺伝子に関する研究

研究課題名(英文) Analysis of the genetic background of Sjogren's syndrome

研究代表者

堀田 哲也 (Horita, Tetsuya)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：50399929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：シェーグレン症候群(SS)は乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患であり、関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)など他の自己免疫疾患を合併することも多い。本研究ではSS患者よりゲノムDNAを抽出し、SLEなどの自己免疫疾患との遺伝的背景をおもに一塩基多型(SNP)解析を行い比較検討した。STAT-4、IRF-5などSLEで関連が認められた遺伝子多型はSSでも関連があることがわかり、自己免疫疾患共通の遺伝的背景の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Genomic DNA samples from 190 primary Sjogren's syndrome (SS) patients and ethnically matched 428 healthy controls were collected. Several lupus susceptible genes were evaluated using TaqMan Genotyping Assay. The allele frequencies of lupus risk in SS were significantly higher in BLK (odds ratio (OR) =1.61, 95% confidence interval (CI):1.21-2.15), STAT4 (OR=1.83, 95%CI:1.43-2.36), IRF5 (OR=1.40, 95%CI:1.07-1.82) and rs10798269 in 1q25.1 region (OR=1.62, 95%CI:1.20-2.18), compared with those in healthy controls. No significant associations were found in BANK1, TNFSF13, TNFAIP3 and TNFSF4. BLK, STAT4, IRF5 and 1q25.1 region were not only lupus susceptible genes but SS susceptible genes in Japanese population. SS share, in part, common genetic background with SLE.

研究分野：リウマチ・膠原病、臨床免疫学

キーワード：シェーグレン症候群 疾患感受性遺伝子 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

シェーグレン症候群(SS)は乾燥症状を主症状とする自己免疫疾患である。多彩な腺外症状に加え関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)を合併することも多い。SSの原因はいまだ明らかとはなっていないが、環境要因に加えて遺伝的な背景があることがこれまでの疫学的、基礎的および臨床的研究から示唆されている。近年のゲノムワイド関連解析をはじめとした疾患感受性遺伝子研究により、SLE や RA に関連する複数の疾患感受性遺伝子が新たに明らかとなったが、SLE と RA に共通する遺伝子がある一方、人種による違いも示唆されている。しかし、SSの疾患感受性遺伝子に関する研究はこれまでほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、SS の病因や病態、様々な臨床症状と関連する遺伝的背景を遺伝子多型、特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP)を用いて明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) SS 患者からゲノム DNA を採取しゲノム DNA バンクを構築するとともに、患者の臨床データ、臨床症状からなるデータベースを作成する。

(2) SS の病因や病態に関与すると想定される免疫や炎症に関与する疾患感受性候補遺伝子を中心に多型解析を行ないその関連を検討する。

(3) 欧米のゲノムワイドな解析で明らかとされた他の自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子について日本人 SS における関連を確認する。

4. 研究成果

(1) 原発性 SS 約 200 名、健常人約 400 名、

SLE 約 400 名からゲノム DNA を抽出し、ゲノムバンクを構築するとともに、患者背景、臨床症状、自己抗体などの患者データベースを作成した。

(2) 白色人種で明らかとなった複数の SLE の疾患感受性遺伝子の SNP を日本人原発性 SS 患者において検討した。IRF5、STAT4、BLK、BANK1、TNFAIP3、TNFSF4、1q25.1 領域の SNP などにつき解析し、IRF5、STAT4、BLK、1q25.1 領域の SNP は原発性 SS との関連が認められたが、BANK1、TNFAIP3、TNFSF4 は SS との有意な関連は認められなかった。SLE の疾患感受性遺伝子の一部は原発性 SS でも関連が認められることが明らかとなった。

Gene name	Allele frequency		p
	Case	Control	
TNFAIP3	0.08	0.06	0.803
BLK	0.79	0.7	<u>0.001</u>
BANK1	0.94	0.89	0.469
TNFSF4	0.35	0.32	0.265
1q25.1	0.79	0.7	<u>0.002</u>
STAT4	0.46	0.31	<u>0.000002</u>
IRF5	0.43	0.35	<u>0.001</u>

(3) ゲノムワイド解析については他施設と共同研究が進行中である。

(4) これらの解析により、SS の病因、病態にかかわる分子が明らかとなることによって、新たな治療標的になる可能性を秘めている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 23 件)

1. Shimizu Y, Yasuda S, Kako Y, Nakagawa S, Kanda M, Hisada R, Ohmura K, Shimamura S, Shida H, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Kusumi I, Atsumi T. Post-steroid neuropsychiatric manifestations are significantly more

frequent in SLE compared with other systemic autoimmune diseases and predict better prognosis compared with de novo neuropsychiatric SLE. *Autoimmunity reviews*. (印刷中) 査読有

2. Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, [Horita T](#), Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction mediated by anti-beta2 glycoprotein I antibodies. *Lupus*. (印刷中) 査読有

3. Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, [Horita T](#), Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. (印刷中) 査読有

4. Fujieda Y, Amengual O, Matsumoto M, Kuroki K, Takahashi H, Kono M, Kurita T, Otomo K, Kato M, Oku K, Bohgaki T, [Horita T](#), Yasuda S, Maenaka K, Hatakeyama S, Nakayama KI, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes. *Rheumatology (Oxford)*. (印刷中) 査読有

5. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, [Horita T](#), Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):774-5. 査読有

6. Yasuda S, Kurita T, [Horita T](#), Atsumi T. Comment on: The efficacy of tacrolimus in

patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jun;54(6):1129. 査読有

7. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, [Horita T](#), Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis: high rate of co-occurrence and genetic overlap. *Arthritis & rheumatology*. 2015 May;67(8):2226-32. 査読有

8. Tanimura K, Jin H, Suenaga T, Morikami S, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, [Horita T](#), Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. beta2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2015 Apr 30;125(18):2835-44. 査読有

9. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, [Horita T](#), Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T. Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis & rheumatology*. 2015 Feb;67(2):396-407. 査読有

10. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, [Horita T](#), Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa.

- Arthritis & rheumatology. 2015 Feb;67(2):583. 査読有
- 11 . Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2015 Jan;25(1):90-5. 査読有
- 12 . Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):39-44. 査読有
- 13 . Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014 Oct;23(11):1124-32. 査読有
- 14 . Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatology international*. 2014 Sep;34(9):1225-30. 査読有
- 15 . Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014 Mar 11;111(10):3787-92. 査読有
- 16 . Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in tissue factor gene expression mediated by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1775-84. 査読有
- 17 . Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The involvement of CD36 in monocyte activation by antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2013 Jul;22(8):761-71. 査読有
- 18 . Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Ishii T, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Kubo M, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Nakamura Y, Kamatani N, Yamamoto K. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1172-82. 査読有
- 19 . Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan;23(1):81-8. 査読有
- 20 . Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid

syndrome. Lupus. 2012 Dec;21(14):1506-14. 査読有

21. Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Kawaguchi Y, Atsumi T, Yamanaka H, Koike T. Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1765-74. 査読有

22. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum. 2012 Feb;64(2):504-12. 査読有

23. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed OW, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. PLoS Genet. 2012 Jan;8(1):e1002455. 査読有

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計10件)

(1) 堀田哲也：リウマチ性疾患に使用される薬剤、治療法「6. シクロホスファミド」、リ

ウマチ学病学テキスト 改訂第2版、日本リウマチ財団教育研修委員会、日本リウマチ学会生涯教育委員会 編集、511、診断と治療社、東京、2016

(2) 堀田哲也：リウマチ性疾患に使用される薬剤、治療法「7. その他の免疫抑制剤」、リウマチ学病学テキスト 改訂第2版、日本リウマチ財団教育研修委員会、日本リウマチ学会生涯教育委員会 編集、512-513、診断と治療社、東京、2016

(3) 堀田哲也：「血球貪食症候群の早期診断と治療」、リウマチ・膠原病ハイグレード リウマチ・膠原病の合併症や諸問題を解く、山岡邦弘、五野貴久、三森経世、桑名正隆 編集、347-359、文光堂、東京、2016

(4) 堀田哲也：「凝固・線溶系」、膠原病・リウマチ・アレルギー研修、永井良三総監修、上阪等 責任編集、96-98、診断と治療社、東京、2016

(5) 堀田哲也：「アミロイドーシス」、今日の治療指針 私はこう治療している 2015年版、監修：山口徹、北原光男、総編集：福井次男、高木誠、小室一成、720、医学書院、東京、2015

(6) 堀田哲也：「血管炎症候群」、イヤーノート TOPICS 2015-2016、医療情報科学研究所編、232-234、メディックメディア、東京、2015

(7) 堀田哲也：「血管炎症候群」、イヤーノート TOPICS 2014-2015、医療情報科学研究所編、221-223、メディックメディア、東京、2014

(8) 堀田哲也、渥美 達也：「抗リン脂質抗体症候群(APS)」、ファーマナビゲーターDIC編、丸山 征郎 編、248-257、メディカルレビュー社、東京、2014

(9) 堀田哲也、渥美 達也：「第10章 自己免疫疾患」、新版 臨床免疫学 第3版、山田 俊幸、大戸 斉、渥美 達也、三宅 幸子、山内 一由 編、142-152、講談社、東

京、2014

(10) 堀田哲也：「血管炎症候群」、イヤート
ート TOPICS 2013-2014、医療情報科学研究所
編、214-216、メディックメディア、東京、
2013

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

堀田 哲也（HORITA TETSUYA）

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号：50399929

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし