

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2013～2014
課題番号：25861477
研究課題名(和文)子宮内膜症感受性遺伝子の探索

研究課題名(英文)genetic susceptibility to endometriosis

研究代表者
安達 聡介(ADACHI, SOSUKE)
新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：50613147
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症疾患感受性に関して先行研究で報告されている上位SNP(Single Nucleotide Polymorphism; 一塩基多型)について、日本人子宮内膜症患者群と、対照コントロール群に対してSNPジェノタイピング法を用いた再現実験(関連解析)を行った。子宮内膜症群：537例、対照コントロール群：528例で再現実験を行い、3つのSNPに関して再現性を確認した。子宮内膜症疾患感受性遺伝要因は複数存在すると考えられるが、各々につき検証していく必要があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We conducted an association study of 537 endometriosis cases and 528 controls of Japanese people. We confirmed that 3 SNPs that were previously reported to associate with endometriosis in genome-wide association study were associated with endometriosis in this replication study.

研究分野：産科婦人科

キーワード：子宮内膜症 全ゲノム関連解析 SNP

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は、子宮内膜が子宮内膜外で増殖する疾患で、長期にわたる頑強な疼痛、不妊症の主たる原因、悪性病変への二次的変化の可能性など、現在の女性の健康を脅かす重大な疾患の一つであり、近年増加傾向にあることから社会的にも問題となっている。妊娠可能女性の5~10%に発生するとされている。本症の発症予防と有効な治療法の開発は働く女性のQOLの向上や、少子化の克服等に結びつき、また、卵巣上皮性悪性腫瘍との関連も指摘されており、わが国の解決すべき重要課題として挙げられる。

本疾患は単一遺伝子で解説できる疾患ではなく、多因子疾患と考えられるが、発生機序としては不明な部分が多く、その解明が望まれている。

子宮内膜症罹患者の同胞は、非罹患者系と比較して7%罹患頻度が高くなるとされ、発症者の同胞に対する相対危険度(s)は2.34、統計学的に算出された遺伝率(h^2)は51%とされている。また、双生児研究では双生児罹患者のもう一方の児において高頻度で一致して罹患を認めたとされている。このように、子宮内膜症の発症には遺伝的要因の関与が示唆されるが、これまで明らかにはなっていない。339例の内臓症患者を対象にした我々の調査結果でもSimpsonらの報告と同様8.8%の姉妹発症を観察している(Kashima et al. Int. J. Obstet. Gynecol. 84:61,2004)。

多因子疾患の遺伝的要因を調べる方法として、遺伝子多型解析がある。ゲノム上の塩基配列のうち、1個の塩基だけが異なっているものを、一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)と呼び、多因子疾患の原因の一つとして、SNPが関与していると言われている。

2002年から開始された国際HapMapプロジェクト([http:// www.hapmap.org/](http://www.hapmap.org/))により、ヒト全ゲノムにわたるSNPと連鎖不平衡ブ

ロックでのハプロタイプが同定された。それに伴う遺伝子タイピングプラットフォームの発展もあり、マーカーとなる約100万のSNPを全ゲノム上に配置して網羅的かつ効率的に関連解析を行う手法：全ゲノム関連解析(Genome-wide association study: GWAS)が可能となり、冠動脈疾患、2型糖尿病など多くの疾患で実施され、疾患感受性に関わると考えられるSNPが報告されてきている。

申請者らは日本人集団における子宮内膜症の疾患感受性に寄与する遺伝的要因を同定するため、全ゲノム関連解析研究を実施してきた(Adachi et al. J. Hum. Genet. 55: 816-21, 2010)。解析の結果得られた上位5SNPのうち4SNPは2番染色体2q13領域のIL1A内もしくは近傍に存在しており、同一の連鎖不平衡ブロック内に位置していた。

子宮内膜症を対象とした全ゲノム関連解析は申請者らの他に、Unoら(Uno S et al. Nat. Genet. 42; 707-10, 2010)、Painterら(Painter JN et al. Nat. Genet. 43; 51-4, 2011)、から報告されている。当時、各々の上位SNPはそれぞれのGWAS間では再現性が確認されていなかった。子宮内膜症は多因子疾患であり、多くの遺伝子が疾患感受性に寄与しており、個々の疾患感受性遺伝子の発症への寄与度はOdds比:1.3程度と小さいと考えられる。しかしながらオーダーメイド医療の確立に向けては、各々の遺伝寄与度は低くても一つ一つの感受性遺伝子の役割や機能を同定していくことが必須と考えられる。

2. 研究の目的

Unoらは、世界に先駆け、日本人集団における子宮内膜症患者1,423例と対照コントロール患者1,318例に関してGWASを行い、報告した。その上位SNPとして、rs10965235 (Chr9), rs13271465 (Chr8), rs16826658

(Chr1)を含む5つのSNPを報告した。

Painterらは、オーストラリア・イギリスの共同研究として子宮内膜症患者3,194例と対照コントロール患者7,060例に関してGWASを行った。その結果として報告されたSNPは、Unoらによって報告されたSNPとは異なるものであり、同じ子宮内膜症感受性SNPであっても、人種差が関与する可能性が示唆された。

今回、Unoらによる日本人集団を対象とした先行GWASで報告された上位SNPに関して、日本人の別集団による再現実験を行い、日本人における子宮内膜症疾患感受性SNPを確認することを目的とした。

3. 研究の方法

子宮内膜症先行GWASにおける上位マーカーSNP (rs10965235 (Chr9), rs13271465 (Chr8), rs16826658 (Chr1))を対象として、子宮内膜症群537例、対照コントロール群528例を用いてTaqMan® SNP Genotyping Assaysを行い、両群における遺伝子型を決定、両群でRisk Allele頻度につき、比較検討した。

4. 研究成果

rs10965235 (Allele; C/A)のRisk AlleleはC、子宮内膜症Case群のRisk Allele頻度は0.847、コントロール群のRisk Allele頻度は0.823であった。

rs13271465 (Allele; C/T)のRisk AlleleはC、子宮内膜症Case群のRisk Allele頻度は0.510、コントロール群のRisk Allele頻度は0.466であった。

rs16826658 (Allele; G/T)のRisk AlleleはG、子宮内膜症Case群のRisk Allele頻度は0.579、コントロール群のRisk Allele頻度は0.550であった。

この結果、Unoらの日本人先行GWASで報告

されたSNPは、日本人別集団の独立検体でも改めて、再現性を示すことが示唆されたと考えられる。

子宮内膜症に関しては、対象とする人種間による感受性SNPの違いも予想されたが、2012年にはNyholtらが、それまでのGWASで報告された子宮内膜症GWAS(日本人、オーストラリア人、イギリス人)のメタ解析を行い、報告した。申請者のGWAS解析結果もメタ解析の中で使用された。その結果、オーストラリア・イギリス集団で示された上位SNPが日本人においても再現性が認められ、異人種間で共通した関連因子の存在が示唆されている。子宮内膜症の感受性遺伝領域は単一ではなく複数に及び、その組み合わせによって子宮内膜症治療に応用できると考えられており、関連SNPの検証を行うことが重要と考えられる。異人種間で共通する遺伝要因と、ある人種の中でリスク因子となる遺伝要因とが

今回の研究は日本人における子宮内膜症感受性遺伝要因を探索する目的で施行した。欧米との大規模メタ解析で明らかになるような異人種間で共通する遺伝要因の他に、日本人に特異的な遺伝要因も存在することが想定されることが考えられる。また日本人においても異人種間においても、これまで同定されたSNP以外にも子宮内膜症感受性に関連を示すSNPは複数存在する可能性が考えられる。複数のSNPの組み合わせにより、子宮内膜症の発症症状、治療への反応性が異なってくることが推測され、これからも一つ一つの遺伝要因を検証していく作業は必要であると考えられる。

参考文献：

- ・Kashima K et al. Int J Obstet Gynecol. 84: 61-4, 2004
- ・Adachi S et al. J. Hum. Genet. 55: 816-21,

2010

・ Uno S et al. Nat. Genet. 42; 707-10, 2010

・ Painter JN et al. Nat. Genet. 43; 51-4,

2011

・ Nyholt DR et al. Nat. Genet. 44; 1355-9,

2012

5 . 主な発表論文等

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

安達 聡介 (ADACHI , Sosuke)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号 : 50613147