

2021年5月26日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

アレルギー疾患に関わる遺伝子変異の新発見 - 震災復興プロジェクト住民コホート研究からの新知見 -

【発表のポイント】

- ・ 震災復興プロジェクトによるコホート調査^{注1}を用いて日本人のアレルギー体質の特異性を調べた。
- ・ アレルギー疾患と深く関係のある血清中の IgE 抗体^{注2}濃度と関連する遺伝子変異を新たに発見。
- ・ 発見された遺伝子変異の一つはアレルギー性鼻炎の発症リスクを軽減することが分かった。

【研究概要】

アレルギー疾患は日常生活の質に関わる重要な疾患ですが、花粉やダニなどの環境因子が発症リスクとなることは知られているものの、その作用機序や遺伝的背景などにおいて未解明な点も多い疾患です。

東北大学医学系研究科皮膚科学分野の志藤光介医師、山崎研志准教授、相場節也前教授のグループは、東北メディカル・メガバンク機構の小島要講師、木下賢吾教授らと共同でアレルギー疾患と深く関わる遺伝子変異を同定しました。本研究では東北メディカル・メガバンク機構が推進するコホート調査の参加者のうち約1万人を対象として、花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患に関与するIgE抗体の血清中の濃度についてゲノムワイド関連解析(GWAS)^{注3}を行いました。その結果、IgE抗体濃度と関連する遺伝子変異を新たに発見しました。特に、IL-4受容体α鎖^{注4}はアレルギー疾患の治療薬とも深い関わりがあり、阻害薬がアトピー性皮膚炎や喘息に高い効果を示すことが知られています。アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息と本研究で同定されたIL-4受容体α鎖遺伝子上の一塩基多型(SNP)^{注5}の関わりを調べたところ、アレルギー性鼻炎の発症リスクと関連することが分かりました。今後はアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎など対象疾患を絞って解析することで、アレルギー疾患に関与する遺伝子のさらなる解明が期待されます。

本研究成果は、2021年4月14日に米国研究皮膚科学会誌 *Journal of Investigative Dermatology* のオンライン版に掲載されました。

【研究内容】

アレルギー疾患は日常生活の質に関わる重要な疾患であり、花粉やダニなどの環境因子が発症リスクとなりますが、その作用機序や遺伝的な背景などにおいて解明されていない部分も多くあります。アレルギー反応に深く関わる生体内分子である IgE 抗体は、アレルギー物質と結びつきヒスタミンなどの放出を誘導し、炎症反応(アレルギー反応)を引き起こすことが知られています。元々は寄生虫に対する免疫応答のために存在したと考えられますが、寄生虫感染症がまれである今日ではアレルギー物質への反応が IgE 抗体の増加の主な原因となります。過去の双子を用いた研究では、血清中の IgE 抗体濃度である血清総 IgE 値の 36~78%は遺伝的な影響であると推定されています。これまでヨーロッパ集団を主とした GWAS 解析から血清総 IgE 値と関連する遺伝子が多数報告されていますが、既報の感受性領域だけでは説明できないことも多くあります。とりわけ日本人を対象とした大規模な GWAS 解析はこれまで行われていないため、日本人の IgE と遺伝子の関係は十分に解明されていませんでした。

震災復興プロジェクトの一環として、東北メディカル・メガバンク機構は宮城県と岩手県においてコホート調査を行っています。今回、医学系研究科皮膚科学分野の志藤光介(しどう こうすけ)医師、山崎研志(やまさき けんし)准教授、相場節也(あいばせつや)前教授のグループは、東北メディカル・メガバンク機構の小島要(こじま かなめ)講師、木下賢吾(きのした けんご)教授らと共同でアレルギー疾患と深く関わる遺伝子変異を同定しました。本研究ではコホート参加者から提供を受けたデータの中で約 1 万人分の遺伝子情報と血清総 IgE 値を GWAS 解析し、遺伝子変異と血清総 IgE 値の関係を網羅的に調べることで、血清総 IgE 値と関わる遺伝子変異を同定しています(図 1a)。GWAS 解析では遺伝子変異を発見するためのデータセットと発見された遺伝子変異を検証するためのデータセットに分けて二段階で解析を行い、関連する遺伝子変異を同定することが一般的です。宮城県のコホート参加者のデータを発見用データセットとして、また、岩手県のコホート参加者を検証用データセットとして解析した結果、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)領域^{注6}と IL-4 受容体 α 鎖遺伝子が日本人の血清総 IgE 値と深く関わることが分かりました(図 1b)。MHC 領域は主に免疫に関与し、アレルギー疾患や関節リウマチを始めとする多くの自己免疫性疾患の発症との関連が報告されています。今回の研究で同定されたもう一つの遺伝子変異は IL-4 受容体 α 鎖遺伝子領域上に存在する SNP であり、IL-4 受容体 α 鎖を形成するタンパク質のアミノ酸を変化させるものでした。IL-4 受容体 α 鎖は図 1c に示すように、免疫系機能を司るサイトカイン^{注7}である IL-4 と IL-13 の受容体として知られるタイプ I 受容体、タイプ II 受容体を形成し、細胞内の IgE 抗体の産生過程で重要な役割を果たしていることが分かっています。この IL-4 受容体 α 鎖を阻害する抗体薬がアレルギー疾患の治療薬としてアトピー性皮膚炎、喘息などに大きな治療効果を発揮しており、コホート調査におけるアンケート情報からのアレルギー疾患に関する既往歴を解析したところ、今回見つかった IL-4 受容体 α 鎖遺伝子の少しの変化(SNP)がアレ

アレルギー性鼻炎の発症リスクを下げることも分かりました。本研究では発見用データセットと検証用データセットを合わせたデータセットでも GWAS 解析を行っています。その結果、アレルギー疾患や IgE 抗体の産生に関わる遺伝子 (LPP/BCL6、GATA3、IKZF3 など) と血清総 IgE 値の関係も新たに示唆されました。今後、これらの遺伝子について独立なデータセットにおいて検証を行う予定です。

結論: 本研究ではヒトの遺伝子と血清中の IgE 抗体濃度との関係を網羅的に調べることで、今まで報告されていない関連遺伝子変異を新たに同定することができました。また、今回同定された遺伝子変異はアレルギー疾患の発症リスクとも関わりがあることが分かりました。今後、新たな感受性領域についてさらに研究を進めることで、アレルギーに関わる幅広い科学分野での研究の発展に貢献して参りたいと考えております。

支援: 本研究は日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業費補助金および日本医療研究開発機構ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業の支援を受けて行われました。

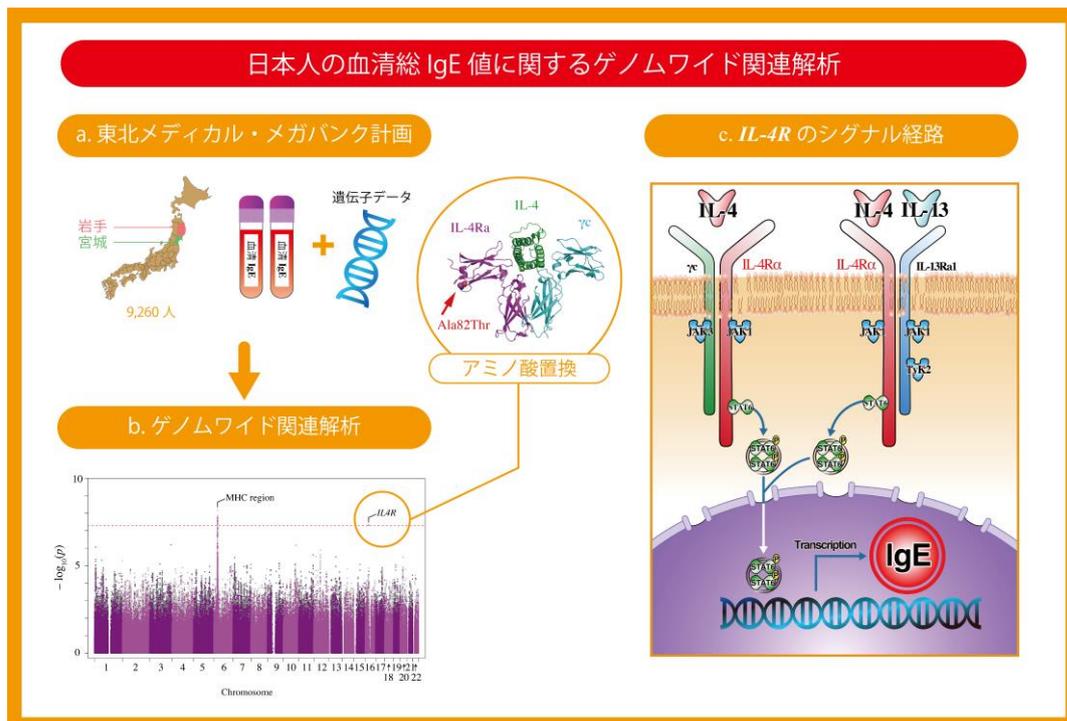


図 1. 本研究で実施した GWAS 解析ならびにその結果の概要

a. 震災復興プロジェクトの一環として行っている、東北メディカル・メガバンク計画の宮城県と岩手県におけるコホート調査で集められた情報を用いて、約 1 万人の遺伝子情報と血清総 IgE 値を解析しました。b. GWAS 解析を行った結果、MHC 領域と IL-4 受容体 α 鎖遺伝子上の SNP が血清総 IgE 値と関連することが分かりました。この IL-4 受容体 α 鎖遺伝子上の SNP は IL-4 受容

体タンパク質の 82 番目のアミノ酸についてアラニンからトレオニンへの置換を引き起こすものでした。c. IL-4 または IL-13 が受容体に結合すると IgE 抗体をコードする遺伝子の発現が活性化され、IgE 抗体の産生が増加します。

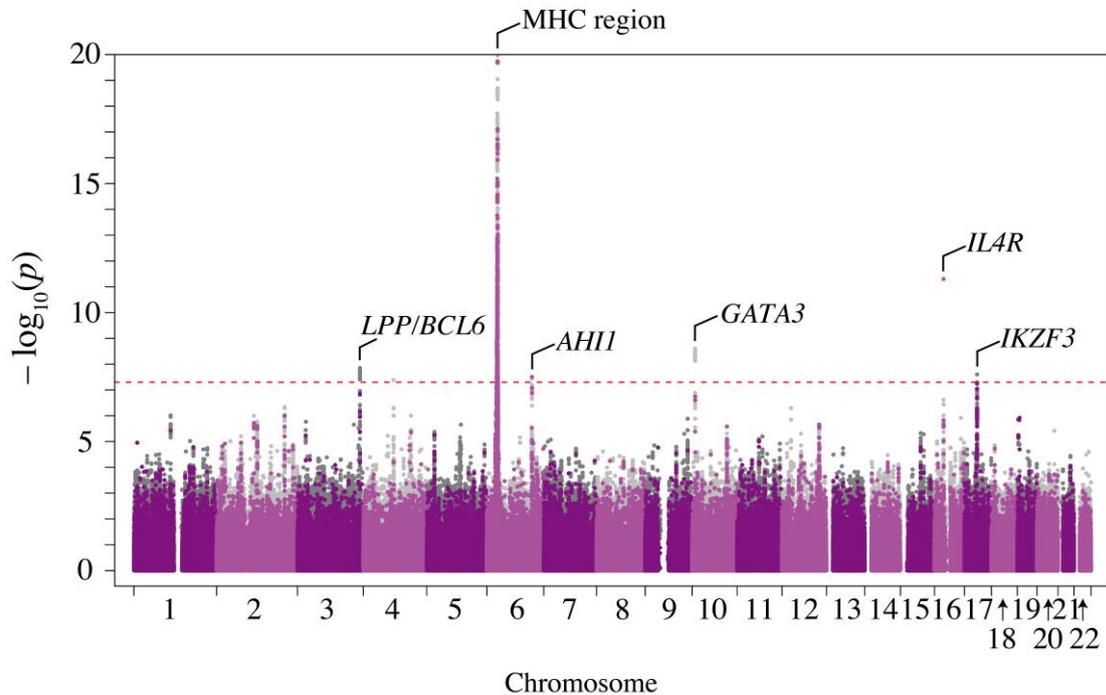


図 2. 日本人の血清総 IgE 値の感受性領域として MHC 領域と IL-4 受容体 α 鎖遺伝子領域が同定され、その中で MHC 領域上の遺伝子変異が最も強く影響を与えることが分かりました。また、本研究により LPP/BCL6、GATA3、IKZF3 などの遺伝子と血清総 IgE 値との関連も示唆されました。

【用語説明】

- 注1. コホート調査: 一定の集団を対象に長期に渡って生活習慣と疾患の発症について調査することで、生活習慣または特定の事象の暴露と疾患発症リスクとの関係を解析するための分析疫学の一手法。これまでのコホート調査としては米国で行われたフラミンガム研究などが代表的であり、今日では常識となっている心臓疾患の発症リスクと喫煙をはじめとした生活習慣などとの関係がフラミンガム研究で明らかとなった。
- 注2. IgE 抗体: アレルギー物質と結びつきヒスタミンなどの放出を誘導し、炎症反応(アレルギー反応)を引き起こすことが知られている抗体の一つ。元々は寄生虫に対する免疫応答のために存在したと考えられており、寄生虫感染症がまれである今日ではアレルギー物質への反応が IgE 抗体の増加の主な原因となる。
- 注3. ゲノムワイド関連解析(GWAS): SNP(後述)を主としたヒトゲノムの全体をほぼカバーする数百万から数千万の変異情報について、形質(今回は血清総 IgE 値)

と合わせて統計学的な処理を行うことで遺伝子と形質の関連性を調べる遺伝解析手法。

- 注4. IL-4 受容体 α 鎖:IL-4 ないし IL-13 の受容体であるタイプ I 受容体、タイプ II 受容体を形成するためのサブユニットとなるタンパク質。タイプ I 受容体およびタイプ II 受容体を介した IL-4 および IL-13 からの細胞内への情報伝達により、IgE 抗体の産生が制御されることが知られている。
- 注5. 一塩基多型 (SNP):ある集団の中で DNA 配列の一箇所(一塩基)の違いが 1% 以上の頻度で観察される時、その違いを一塩基多型と呼ぶ。個人個人の遺伝子や体質の差を調べる際に SNP 情報が利用されることが多い。
- 注6. 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域:脊椎動物において免疫反応に必要なタンパク質に関わる遺伝子群が局在するゲノム上の領域。ヒトの場合、第6番染色体の短腕部に存在する。
- 注7. サイトカイン:細胞間の情報伝達を担う低分子タンパク質の総称であり、免疫系の調節に関与していることが知られている。

【論文題目】

English Title: GWAS identified IL4R and the major histocompatibility complex region as the associated loci of total serum IgE levels in 9,260 Japanese individuals

Authors: Kosuke Shido, Kaname Kojima, Matsuyuki Shirota, Kenshi Yamasaki, Ikuko N Motoike, Atsushi Hozawa, Soichi Ogishima, Naoko Minegishi, Kozo Tanno, Fumiki Katsuoka, Gen Tamiya, Setsuya Aiba, Masayuki Yamamoto, Kengo Kinoshita

日本語タイトル:日本人の血清総 IgE 値に関するゲノムワイド関連解析

著者:志藤光介、小島 要、城田松之、山崎研志、元池育子、寶澤 篤、荻島創一、峯岸直子、丹野高三、勝岡史城、田宮 元、相場節也、山本雅之、木下賢吾

掲載誌:Journal of Investigative Dermatology

DOI: 10.1016/j.jid.2021.02.762

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

准教授 山崎 研志 (やまさき けんし)

大学院生 志藤 光介 (しどう こうすけ)

電話 : 022-717-7271

Eメール : kyamasaki@med.tohoku.ac.jp

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

生命情報システム科学分野

教授 木下 賢吾 (きのした けんご)

電話 : 022-274-5952

Eメール : kengo@ecei.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話 : 022-717-8032

FAX : 022-717-8931

Eメール : press@pr.med.tohoku.ac.jp