

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成26年7月29日(火)午前1時(日本時間)
(新聞) :平成26年7月29日(火)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成26年7月28日
国立大学法人 東京医科歯科大学

「関節リウマチの発症リスクを決定するHLA遺伝子のアミノ酸配列を同定」

— 関節リウマチの発症をより正確に予測する臨床検査の開発へ —

【ポイント】

- 日本人を含むアジア人集団において、HLA(エイチエルエー)遺伝子のアミノ酸配列を網羅的に解析する手法を開発。
- アジア人と欧米人に共通して、複数の HLA 遺伝子中のアミノ酸配列の個人差が、自己免疫疾患の一つである関節リウマチの発症に関与することが明らかになりました。
- 今回の発見は、関節リウマチの発症を予測する臨床検査の開発につながるものと考えられます。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 疾患多様性遺伝学分野の岡田随象テニュアトラック講師(疾患バイオリソースセンター兼任)と米国ハーバード大学ブリガムアンドウィメンズ病院(Drs. Soumya Raychaudhuri, Paul IW de Bakker)らの研究グループは、これまで解析が進んでいなかった HLA(エイチエルエー)遺伝子のアミノ酸配列を、日本人を含むアジア人集団において網羅的に解析する手法(HLA imputation 法)を開発しました。この手法を自己免疫疾患の一つである関節リウマチに適用した結果、複数の HLA 遺伝子におけるアミノ酸配列の個人間の違いが、関節リウマチの発症に関与していることが明らかになりました。さらに、関節リウマチの発症に関与する HLA 遺伝子のアミノ酸配列は、人種を越えてアジア人と欧米人とで共有されていることが明らかになりました。この研究は科学技術人材育成費補助金(テニュアトラック普及・定着事業)におけるスタートアップ研究費および日本学術振興会海外特別研究員制度の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Human Molecular Genetics に、2014年7月28日午後5時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

ヒトの6番染色体上に位置するHLA領域(注1)には、自己免疫疾患や感染症といった様々な疾患の発症に関与するHLA遺伝子が複数含まれていることが以前より知られていました。しかし、HLA遺伝子は構造が複雑なため、疾患の発症に関与するHLA遺伝子を同定する研究が進んでいませんでした。2012年に米国ハーバード大学の研究者によってHLA遺伝子のゲノム配列の違いを統計学的に推定する手法(HLA imputation 法、注2)が報告され、より簡便に HLA 遺伝子の解析が実施できるようになったものの、適用範囲が欧米人集団に限ら

れ、アジア人集団に対しては解析が実施できない状況にありました。

【研究成果の概要】

今回同研究チームは、複数のアジア人集団(日本人、中国人、マレーシア人)で構成された 530 名を対象に HLA 遺伝子のゲノム配列の情報を網羅的に同定した参照データを予め作成することにより、その情報を用いて HLA imputation 法を同集団に対しても実行可能なように機能拡張を実施しました。

自己免疫疾患の一つである関節リウマチ(注3)は、関節の炎症や破壊を伴う疾患です。今回開発した HLA imputation 法を、アジア人集団(中国人、韓国人)から集められた関節リウマチ患者 2,782 名と健常者 4,315 名のデータに対して実施しました。その結果、複数の HLA 遺伝子(HLA-DRB1、HLA-B、HLA-DPB1)のアミノ酸配列の個人差が、自己免疫疾患の一つである関節リウマチの発症に関わることが明らかになりました(図1)。関節リウマチを発症しやすいアミノ酸配列を持つ人は、発症しにくいアミノ酸配列を持つ人と比べて、約 6 倍も発症しやすくなることが判明しました。また、既に報告された欧米人集団における解析結果と比較した結果、これまでの予想に反して、関節リウマチの発症リスクを有するアミノ酸配列はアジア人集団と欧米人集団とでほぼ一致していることが明らかになりました。

HLA-DRB1 遺伝子の立体構造上で、関節リウマチの発症リスクを有するアミノ酸配列

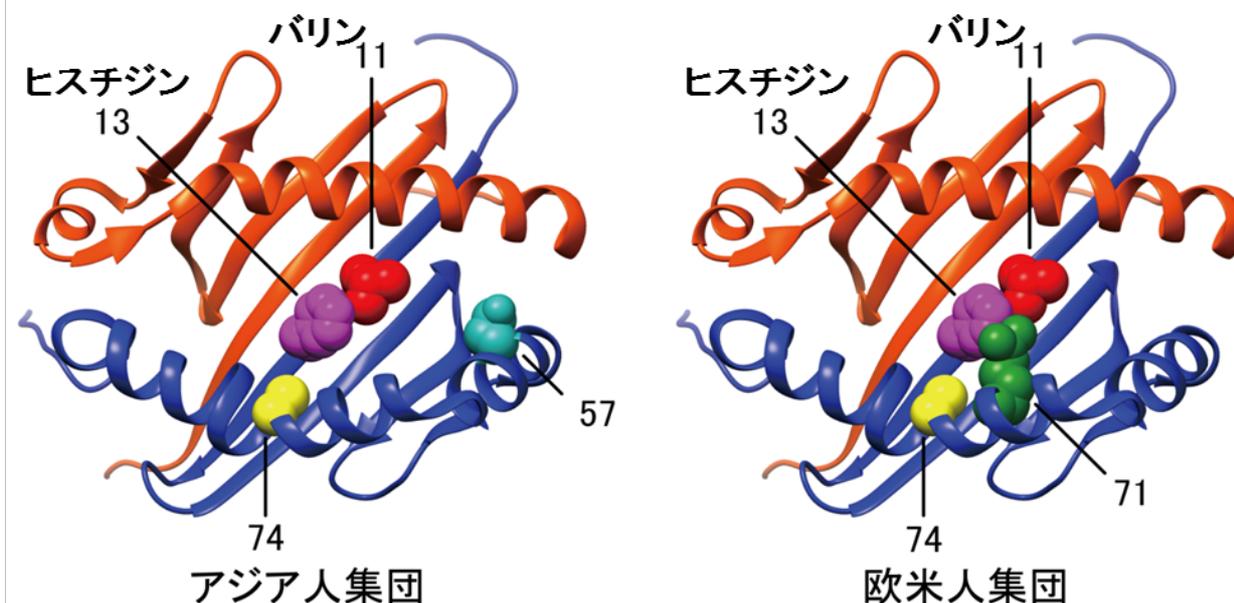


図1 HLA-DRB1 遺伝子の立体構造上、関節リウマチの発症リスクを有するアミノ酸配列。

アジア人集団においては、HLA 遺伝子の一つである HLA-DRB1 遺伝子の 11、13、57、74 番目のアミノ酸配列の個人間の違いが、欧米人集団においては 11、13、71、74 番目のアミノ酸の個人間違いが、関節リウマチの発症しやすさに関与しています。特に、11 番目のアミノ酸にバリリン、13 番目のアミノ酸にヒスチジンを持つ場合、関節リウマチを発症しやすくなることが明らかになりました。異なる人種であってもほぼ共通した遺伝的背景により関節リウマチの発症を生じていると考えられます。

【研究成果の意義】

今回開発したアジア人集団に対する HLA imputation 法を他の疾患に対しても適用することで、更なる疾患感受性遺伝子の同定と疾患病態の解明に繋がるものと考えられます。また、今回同定された HLA 遺伝子のアミノ酸配列を用いることにより、関節リウマチの発症をより正確に予測する臨床検査の開発につながるものと考えられます。

【用語説明】

(注1)HLA 領域: Human Leukocyte Antigen 領域の略称。主要組織適合遺伝子複合体(MHC)領域と呼ばれることもあります。ヒトゲノム 6 番染色体の短腕上に位置し、複数種類の HLA 遺伝子など、免疫反応に関係する遺伝子が多数存在する領域として知られています。

(注2)HLA imputation 法: HLA 遺伝子のゲノム配列の個人差は多様性が著しく、高額な検査を個々の HLA 遺伝子に対して実施しないと決定ができません。しかし HLA imputation 法という解析手法を用いることにより、既存のヒトゲノム解析データを使用して、追加費用をかけずに HLA 遺伝子のゲノム配列を統計学的に推定することが可能になります。

(注3)関節リウマチ: 免疫システムの不具合により免疫細胞が自分自身の組織を攻撃して起こる自己免疫疾患の一つで、複数の関節の破壊や炎症を伴います。日本国内には 80 万人程度の患者さんがいることが知られています。今回の研究では、特に重篤な臨床症状を伴う抗 CCP 抗体陽性の関節リウマチを解析対象としています。

【発表雑誌】

雑誌名:「Human Molecular Genetics」(2014 年 7 月 28 日にオンライン掲載)

論文タイトル: Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
疾患多様性遺伝学分野 氏名 岡田 随象(オカダ ユキノリ)
TEL:03-5803-4662 FAX:03-5803-0394
E-mail:yokada.brc(ここに@を入れてください)tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp