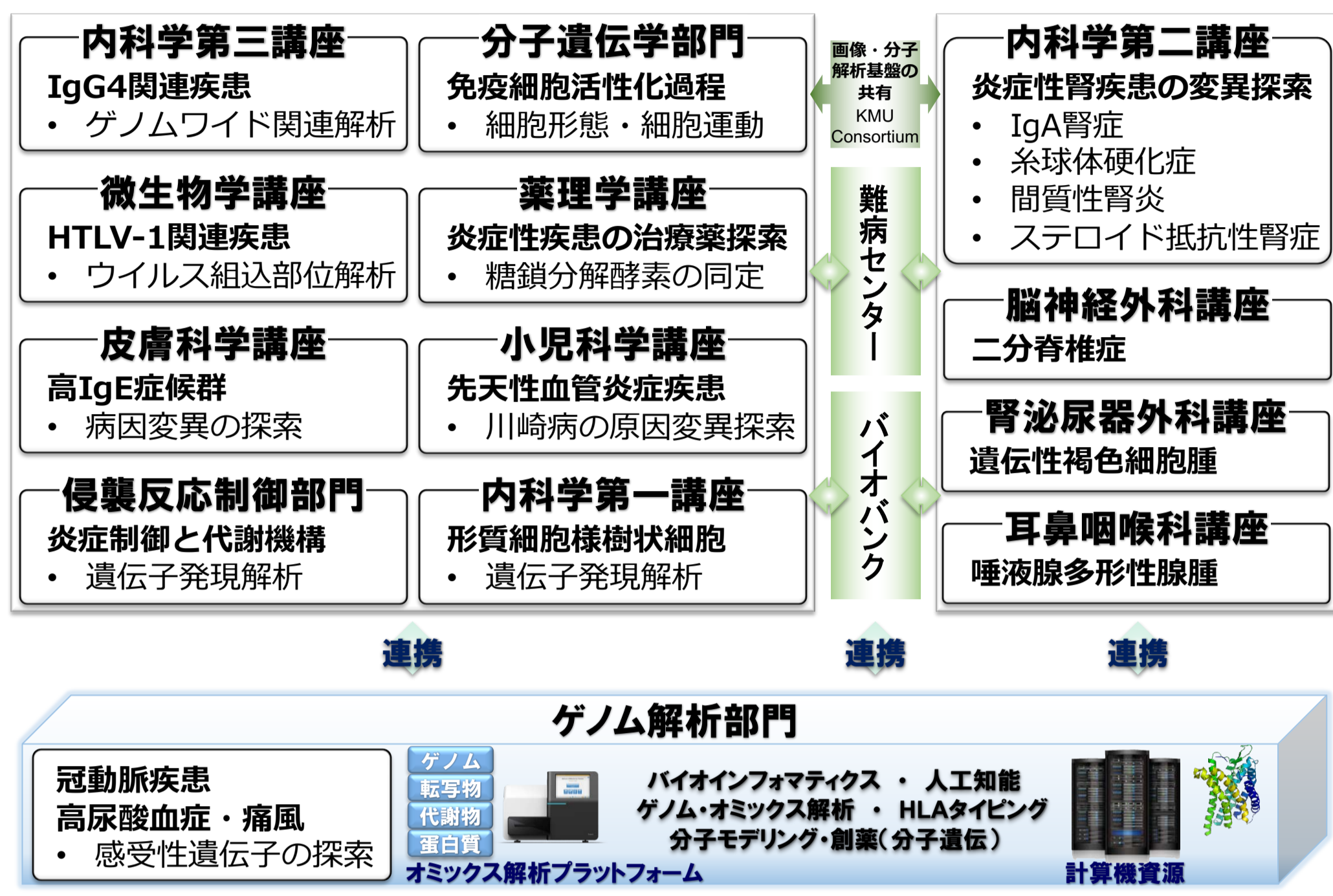


オミックス解析基盤の構築と炎症性疾患のゲノム解析

所属 **ゲノム解析部門**
 参加者氏名 **日笠 幸一郎、三澤 計治**

オミックス解析基盤の構築



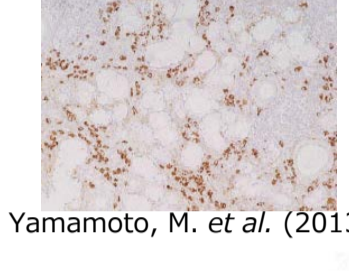
IgG4関連疾患・HTLV-1関連脊髄炎

IgG4関連疾患 (IgG4-RD)

- 多臓器に病変やダメージが見られる (腫脹、線維化など)
- 血清中の IgG4値 135mg/dl 以上
IgG4値の上昇は、信州大学川教授のグループによって自己免疫性肺炎ではじめて報告された (Hamano et al. *New Eng. J. Med.*, 2001)
- 免疫染色による組織病理学的所見
IgG4+/IgG+ 形質細胞 40%以上
IgG4+ 形質細胞/HPF 10個以上

ミクリツ病

- Johann von Mikulicz-Radeckiによって1880年に報告
- 涙腺、耳下腺、顎下腺に、痛みを伴わない原因不明の左右対称の腫脹
- 唾液腺、涙腺ほかに、IgG4陽性の形質細胞の浸潤



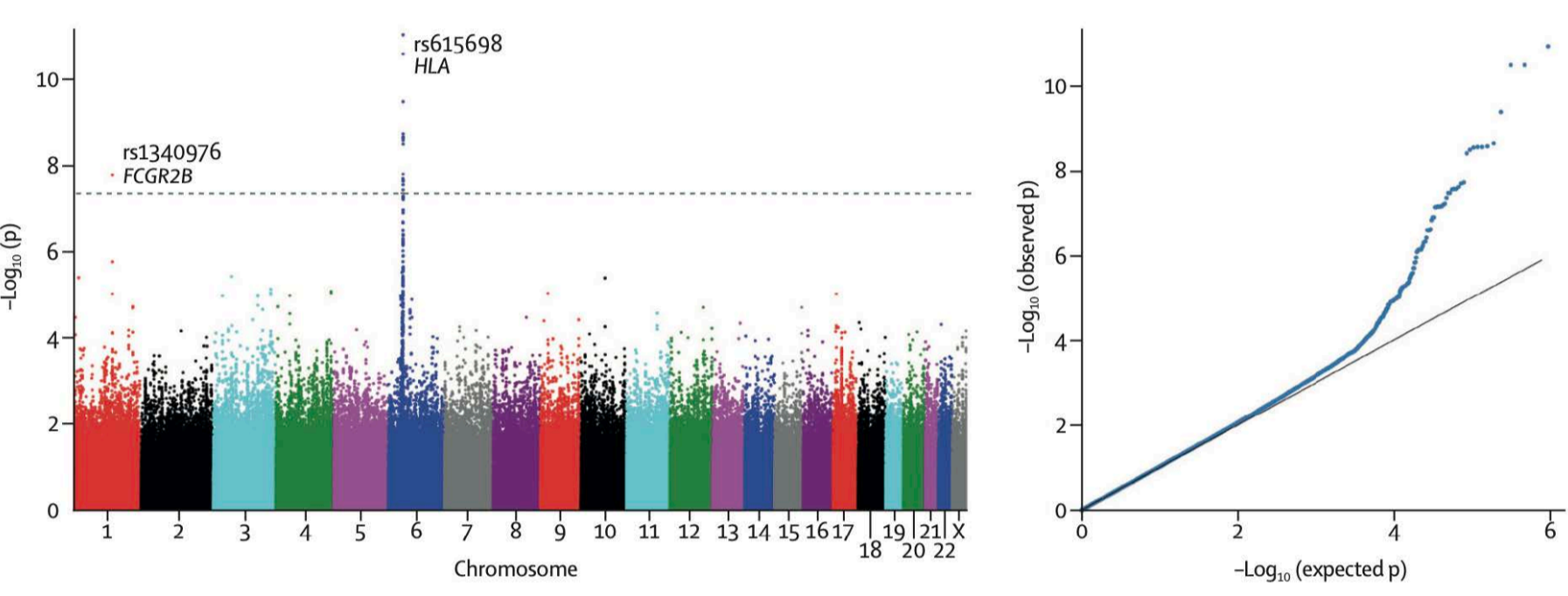
HTLV-1関連脊髄炎 (HAM)

- HAMはヒトリンパ球性ウイルス1型 (HTLV-1) の感染者の一部で発症する慢性進行性の両下肢麻痺、排尿排便障害を主症状とする疾患であり、本邦での患者数は3,600人と推計されている。
- HTLV-1は、主に母乳を介して垂直感染する。
- HTLV-1の感染者は全国に108万人と見積もられるが、その大多数は生涯無症状である。
- HTLV-1に感染したTリンパ球が脊髄で慢性炎症を引き起こすことがHAMの原因と考えられているが、HTLV-1感染者のうち、どのような特徴をもったヒトがHAMを発症するかは明らかになっていない。



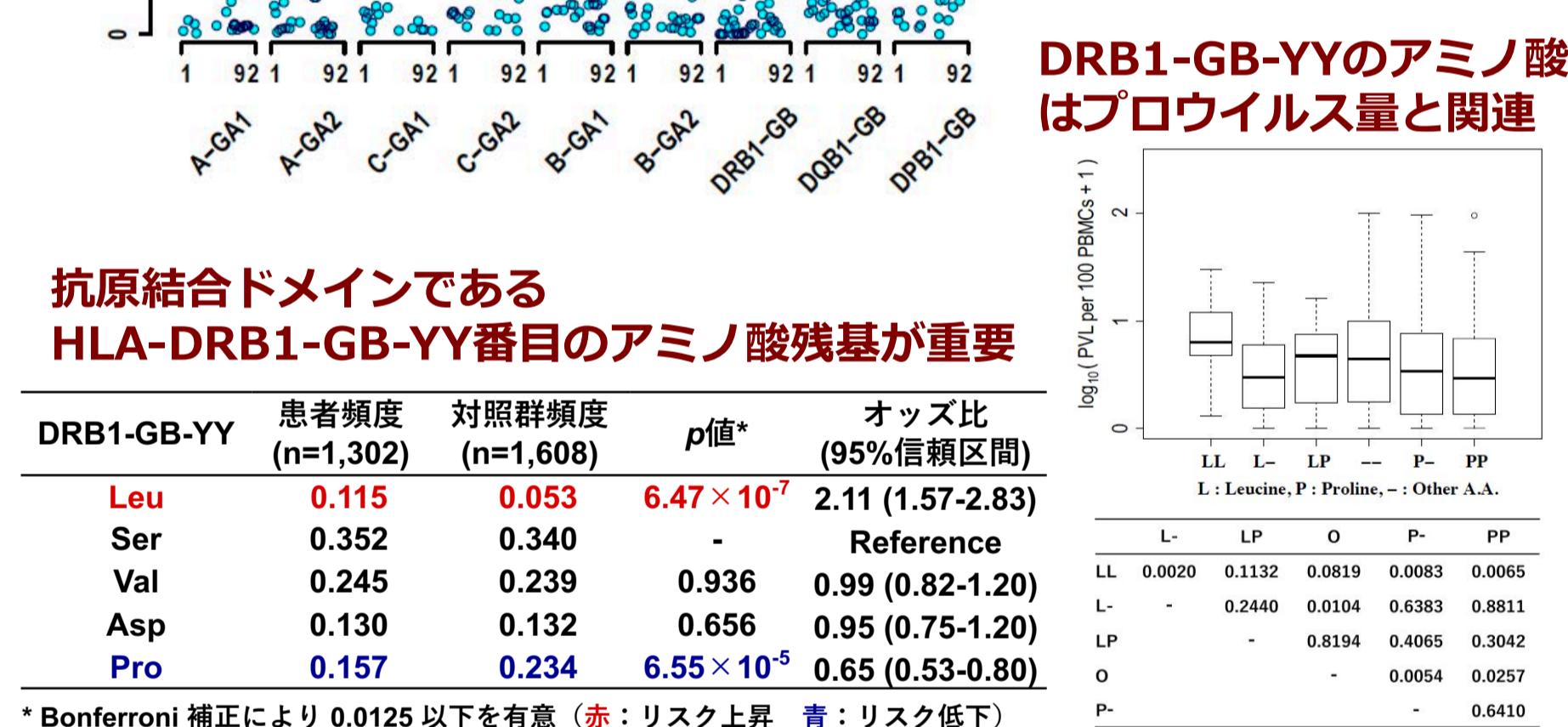
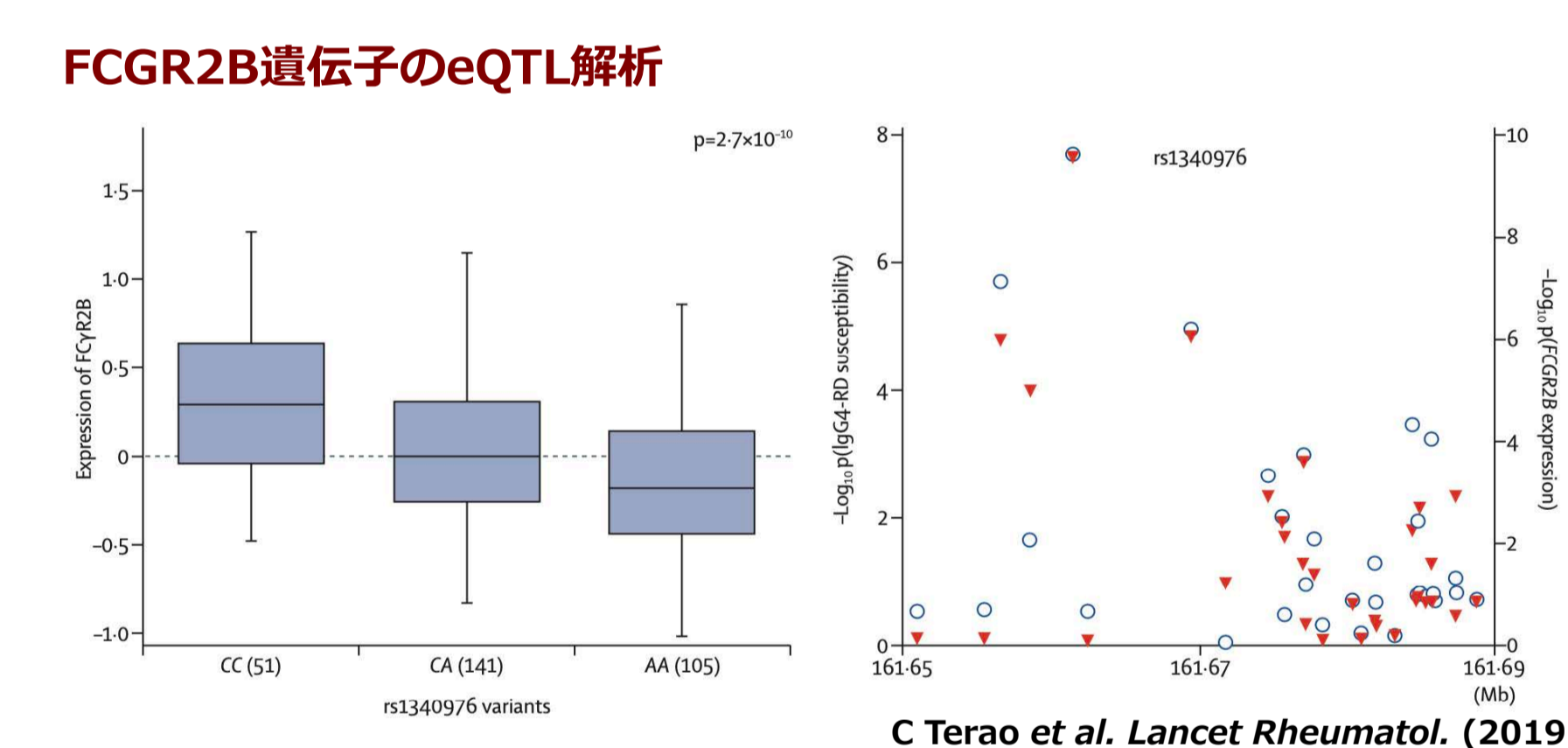
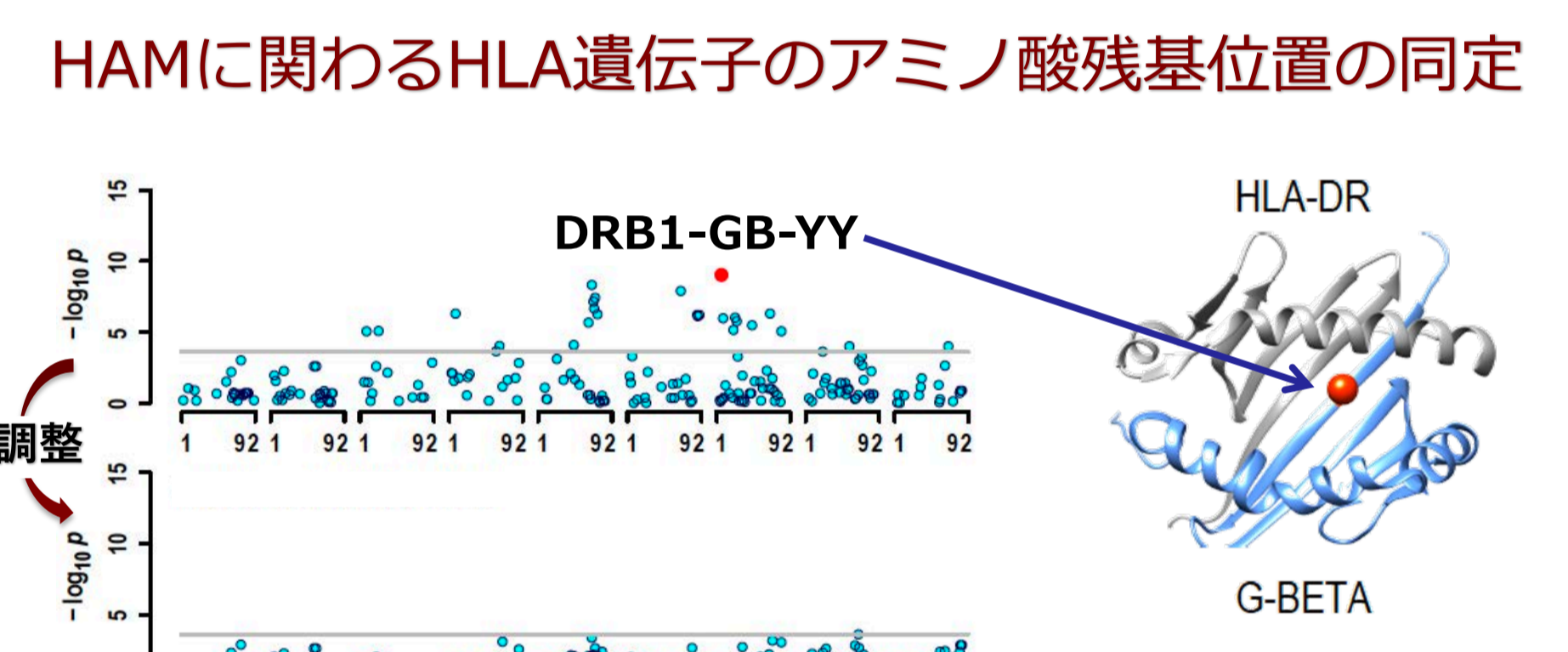
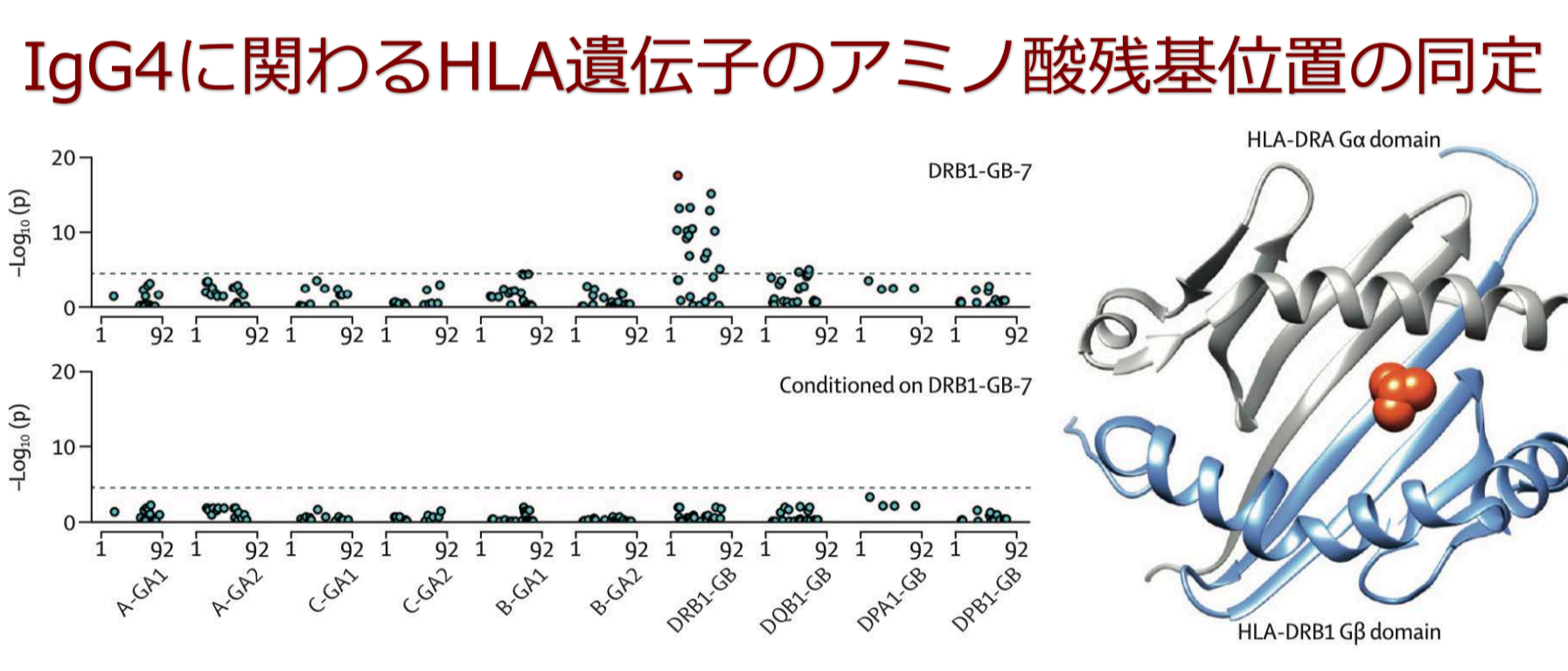
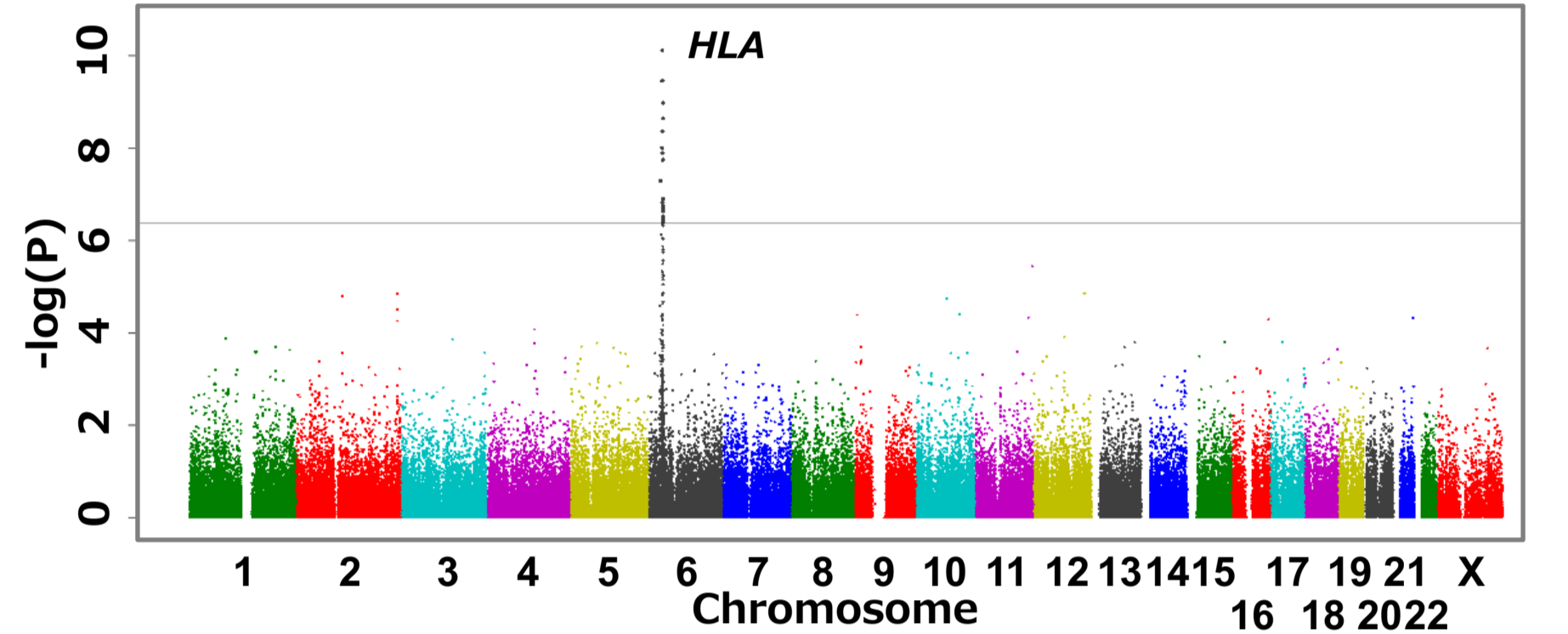
SNPアレイによる網羅的ゲノム解析

~患者850例、対照群2,082例の解析~



SNPアレイによる網羅的ゲノム解析

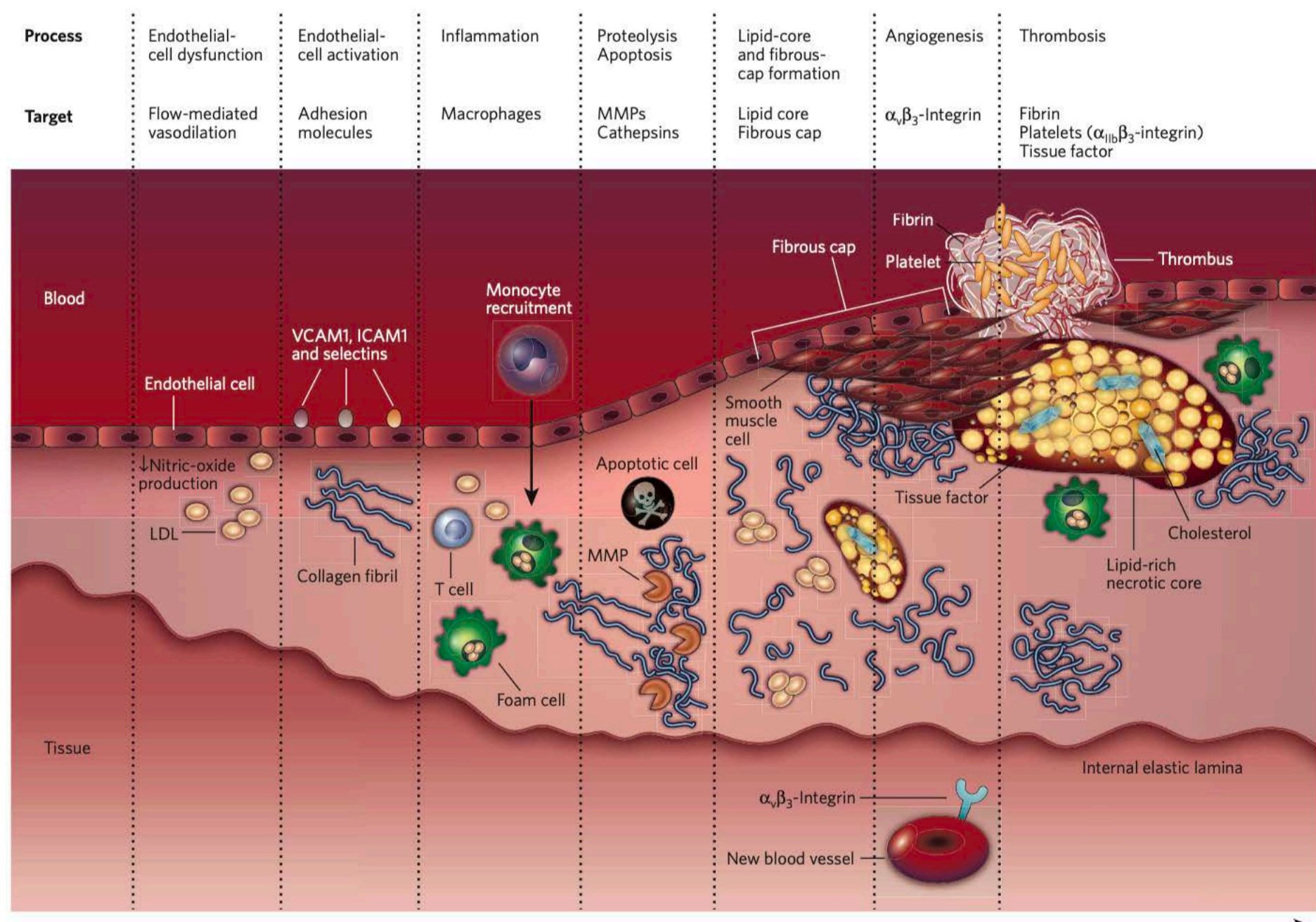
~患者684例、対照群 (HTLV-1キャリア) 842例の解析~



冠動脈疾患

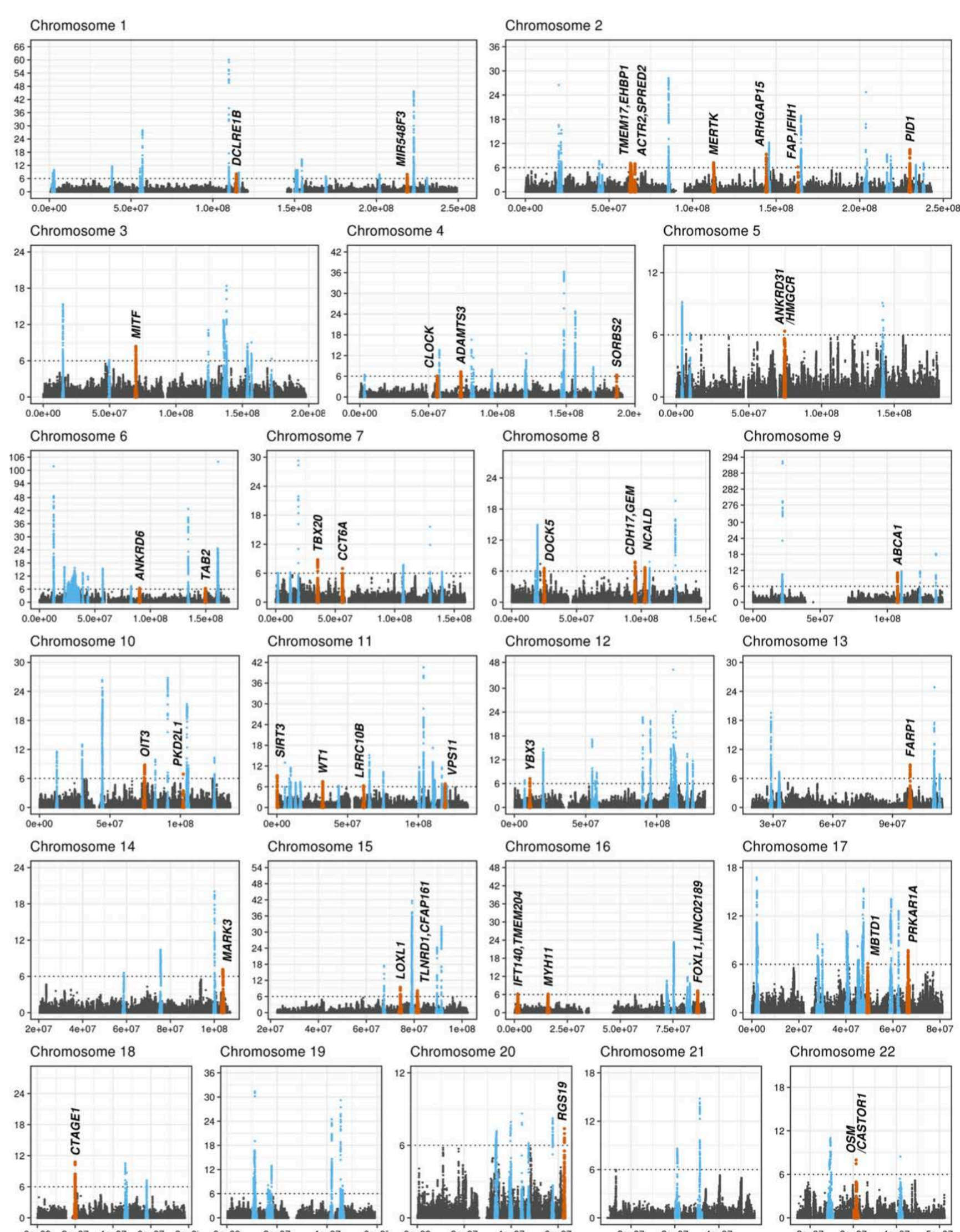
Coronary Artery Disease (CAD)

- 冠動脈疾患の発症・進展には炎症が重要な役割を果たす (図1)
- 炎症により活性化された単球が血管内皮上をローリングした後に接着して内皮下に浸潤・遊走し、マクロファージ化、変性脂質の取込み、泡沫細胞化をへて、脂質に富む粥腫コアからなる動脈プラークを形成する。この段階に種々のサイトカインやケモカイン、増殖因子の分泌や平滑筋細胞の遊走が関与する
- その後粥腫コアが成長する過程において、細胞のアポトーシス、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 等による線維性被膜の菲薄化が生じてプラークは不安定化、その結果プラークの破綻を生じて脂質に富む粥腫が血管内に放出され、最終的には血小板とフィブリンからなる血栓が生じて血管を閉塞、あるいは血流を障害する。これらすべての過程において炎症は重要な役割を果たすが、近年は単球・マクロファージ以外にも、T細胞、とくにCD4陽性T細胞の関与が報告され、冠動脈疾患における炎症の役割が明らかになりつつある



日本人+西欧人集団の大規模ゲノムワイド関連解析

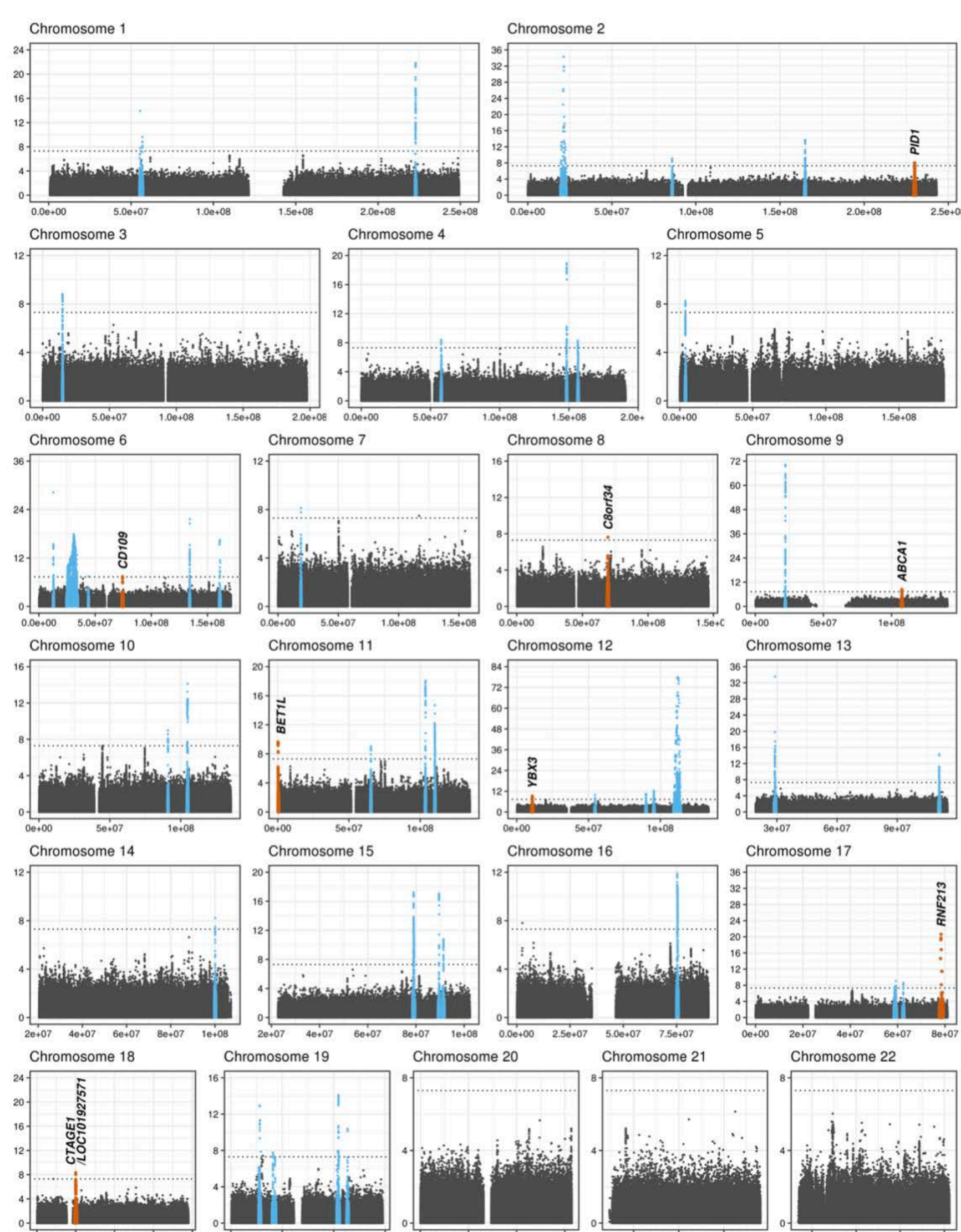
~患者121,234例、対照群527,824例~



- 新規35領域 (橙色) を含む175の冠動脈疾患関連座を同定した
- MERTKは免疫応答関連因子であり、ヒトとマウスでマクロファージのエフェロサイトーシスの異常を介した冠動脈疾患を引き起こすことが報告されている

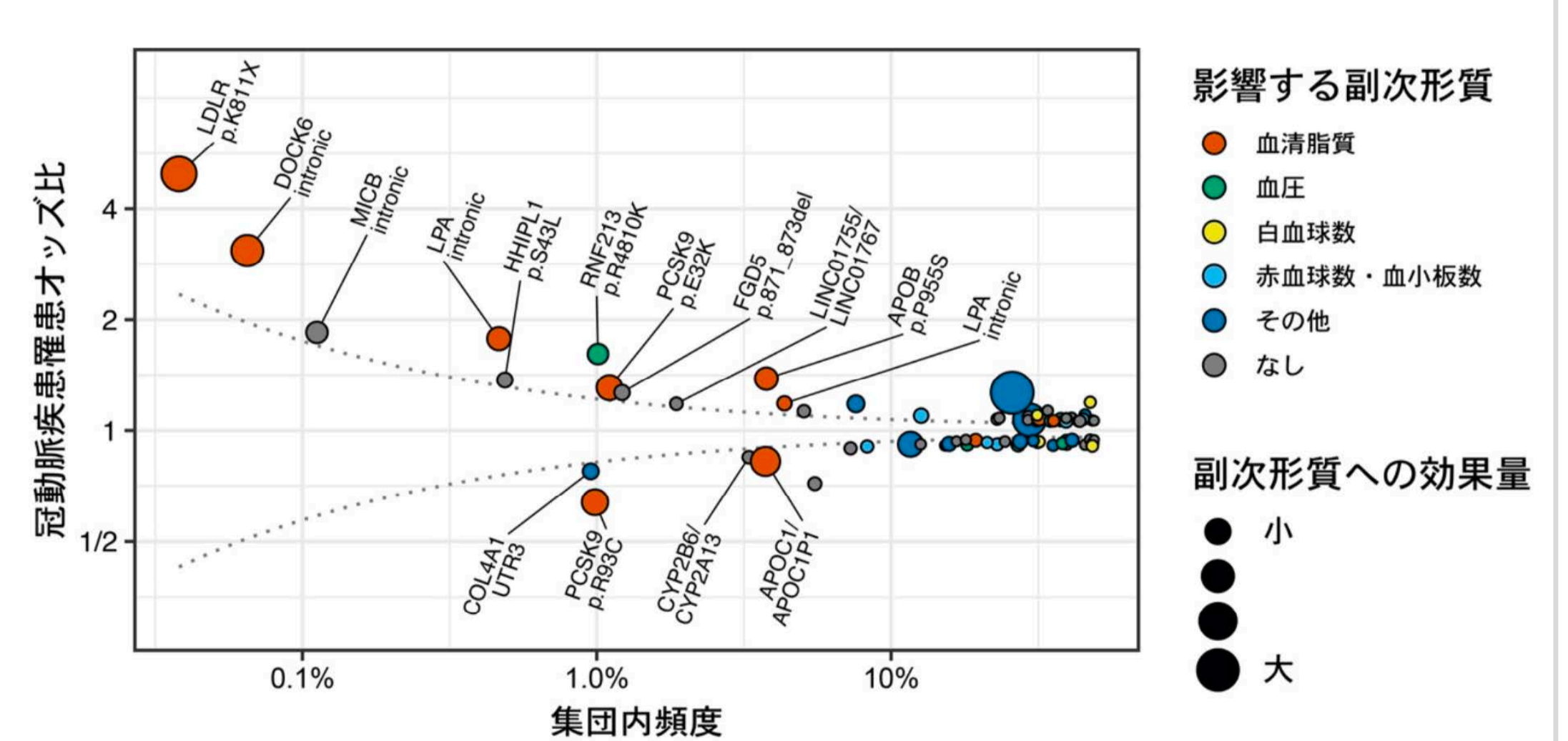
日本人集団の大規模ゲノムワイド関連解析

~患者25,892例、対照群142,336例~



- 新規8領域 (橙色) を含む48の冠動脈疾患関連座を同定した
- もやもや病の原因遺伝子RNF213が関連していることが新たにわかった

日本人に特異的な冠動脈疾患関連変異



- 影響する副次形質: 血清脂質 (赤), 血圧 (黄), 白血球数 (青), 赤血球数・血小板数 (紫), その他 (黒), なし (白)
- 副次形質への効果量: 小 (●), 大 (●)
- 横軸は集団内頻度、縦軸は冠動脈疾患罹患オッズ比
- LDLR p.K811Xは、LDL受容体の動きを大幅に低下させる遺伝的変異 (LDLR p.K811X) であり、この変異を持つと、血清総コレステロール値が平均57mg/dL上昇し、発症確率が5倍高くなる
- PCSK9は、LDL受容体の動きを阻害して冠動脈疾患の発症を促進する遺伝子であり、既にターゲット治療薬が開発されている
- PCSK9の機能低下型変異は日本人特有であり、変異を持つと、血清総コレステロール値が平均20mg/dL低下し、発症率が0.6倍になる
- 新規に検出された遺伝子には、冠動脈疾患の最も重要な治療薬であるスタチン系脂質異常治療薬のターゲット遺伝子HMGCRが含まれている
- 本研究で同定された冠動脈疾患関連遺伝子群は、今後の治療薬開発のターゲットとして有用な候補である