

2024年12月10日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
東京慈恵会医科大学

アレルギー感作に関連する遺伝子領域を発見

アレルギー感作に関連する遺伝子領域（遺伝子多型）を日本人集団と白人集団の大規模ゲノム解析で発見しました。日本人集団の感作関連遺伝子多型や両集団共通の遺伝子多型などが明確になり、多感作に関連する遺伝子多型も初めて特定されました。アレルギー疾患の予防や治療につながる成果です。

私たちは毎日花粉、食物、家のホコリの中のダニなどさまざまな環境アレルゲン（抗原）にさらされています。一部の人たちの体内では、ありふれたそれらの環境アレルゲンを異物とみなす免疫機能が働き、免疫グロブリン E (IgE) というアレルギー関連抗体が産生されます。このように、ありふれた環境アレルゲンに特異的な IgE 抗体が産生された状態をアレルギー感作と言います。アレルギー疾患の発症前に感作が起こることが多く、アレルギー疾患の評価や予防法の検討において重要な指標と考えられています。

本研究では、筑波大学および東北メディカル・メガバンクで収集された日本人一般集団4万6602人のゲノム（全遺伝情報）データを用い、個々人で異なる遺伝子領域（遺伝子多型）とその人の形質（病気の有無や体形など）との関連を網羅的に解析する全ゲノム関連解析を実施しました。さらに2万5032人の白人集団を対象に全ゲノム関連解析を実施して得られたデータと合わせて解析し、アレルギー感作に関連する遺伝子多型を同定しました。その結果、日本人集団においては18の感作関連遺伝子多型、白人と日本人を統合した解析では23の関連する遺伝子多型が明らかになりました。また、世界で初めて、複数のアレルゲンに感作される多感作についても全ゲノム関連解析を実施し、関連する8つの遺伝子多型を同定しました。

本研究チームはこれらのデータの詳細解析から、アトピー性皮膚炎の発症については、喘息・アレルギー性鼻炎・花粉症よりアレルギー感作の遺伝的素因の影響が小さいことも明らかになりました。

今回の研究成果は、アレルギー疾患に関する分子メカニズムを理解するための重要な一歩となり、アレルギー疾患の予防や治療法の開発に貢献することが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系遺伝医学

野口 恵美子 教授

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 分子遺伝学研究部

廣田 朝光 准教授

研究の背景

国民の約半数が喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患に罹患しているとされ、あらゆる世代の日常生活や労働生産性に影響が及んでいます。

私たちは毎日花粉、食物、家のホコリの中のダニなどさまざまな環境アレルゲン（抗原）にさらされています。一部の人の体内では、それらのアレルゲンを異物とみなしてしまう免疫機能が働きます。その結果、免疫グロブリン E (IgE) という、アレルギーと関連する抗体が産生されます。このように、ありふれた環境アレルゲンに特異的な IgE 抗体が産生された状態をアレルギー感作と言います。

アレルギー感作はアレルギー疾患の発症前に起こることが多く、アレルギー疾患のリスク評価や予防法の検討において重要な指標と考えられています。本研究では、日本人集団と白人集団を対象に、遺伝子多型^{注1)} 情報を用いて全ゲノム関連解析^{注2)} を行い、アレルギー感作に関連する遺伝子を探索しました。

研究内容と成果

本研究ではまず、筑波大学及び東北メディカル・メガバンク機構^{注3)} が収集した日本人一般集団 4 万 6602 人の遺伝子多型情報や疾患情報を用いて全ゲノム関連解析を実施しました。その結果、18 のアレルギー感作関連遺伝子多型が検出され、うち二つは過去に報告のない新規のものでした。また、白人集団 2 万 5032 人を対象に全ゲノム関連解析した結果¹⁾ と日本人集団の結果をメタ解析し、23 のアレルギー感作関連遺伝子多型を検出しました。うちの四つは新規のものでした (図 1)。

さらに、複数の異なるアレルゲンに対する感作である多感作についても、全ゲノム関連解析を行いました (図 2)。多感作については八つの遺伝子多型が明らかとなりました。多感作は「複数の関連性のない (あるいは明らかに関連性のない) アレルゲン物質に対する IgE 反応性」で、難治性のアレルギー疾患との関連が示唆されています²⁾。本研究で明らかとなった疾患感受性遺伝子多型が遺伝子発現に与える影響を eQTL 解析^{注4)} により調べたところ、多感作と関連する遺伝子多型の一つである 11 番染色体の rs61566046 (rs 番号は遺伝子多型の識別番号) のリスクアレルである T アレル^{注5)} は *LRRC32* 遺伝子の発現低下と関連していることが分かりました。*LRRC32* は glycoprotein A repetitions predominant (GARP) と呼ばれる糖たんぱく質をコードしており、*LRRC32* の発現低下が制御性 T 細胞^{注6)} の機能に影響し、多感作が起こりやすくなると考えられました (図 2 の赤下線部)。また、2 番染色体の遺伝子多型 rs3769684 のリスクアレルである T アレルは、CD4 陽性 T 細胞^{注7)} における *CD28*^{注8)} の発現量の増加と関連していました。また、3 番染色体の遺伝子多型 rs6790260 のリスクアレルである G アレルは B 細胞や樹状細胞において LPP (LIM Domain Containing Preferred Translocation Partner In Lipoma) というタンパク質の発現量増加と関連していることが分かりました。

これらの遺伝子型解析情報を利用して LDSC (連鎖不平衡スコア回帰) 解析^{注9)} を行ったところ、アレルギー感作と喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症との間に強い正の遺伝的相関が認められた一方で、アトピー性皮膚炎との間にはそのような相関はみられなかったことを明らかにしました (図 3)。

アトピー性皮膚炎の病因については二つの仮説が提唱されていました。一つは、一次的な免疫機能障害が IgE 抗体産生を引き起こし、上皮バリア障害と局所的な皮膚炎症を引き起こすというものです。もう一つは、皮膚自体の機能障害がアトピー性皮膚炎の起源であり、免疫学的機能障害は二次的に起こるものであるというものです。本研究の結果は、後者の仮説を支持するものであり、『アレルギー感作の遺伝的素因の影響は、アトピー性皮膚炎発症において、喘息・アレルギー性鼻炎・花粉症と比べて少ない』ということ、遺伝子多型情報解析から明らかにしました。(図 4・5)

今後の展開

今回の大規模統計学的解析により、アレルギー感作と特定の遺伝子領域に存在する遺伝子型の関係性がより明確になりました。このことは、アレルギー疾患に関する分子メカニズムを理解するために重要な遺伝子領域の候補が狭まったことを意味します。これらの遺伝子を研究することにより、新たなアレルギー疾患の分子基盤が明らかとなり、アレルギー疾患予防や治療法の開発に貢献することが期待されます。

参考図

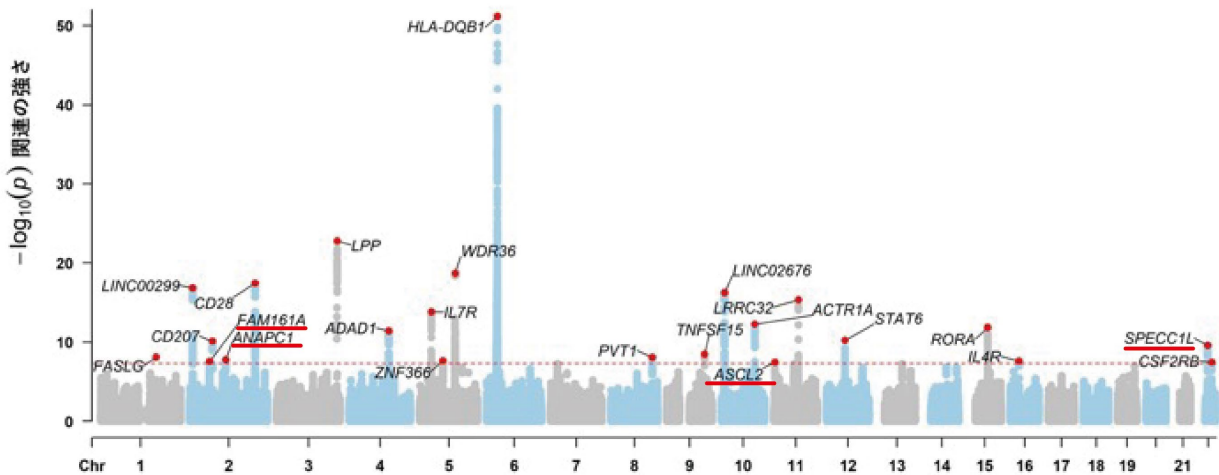


図1 アレルギー感作の全ゲノム関連解析（日欧の集団のメタ解析）

縦軸は関連の強さを表し、横軸は染色体上の位置を表す。下線赤は新規遺伝子座

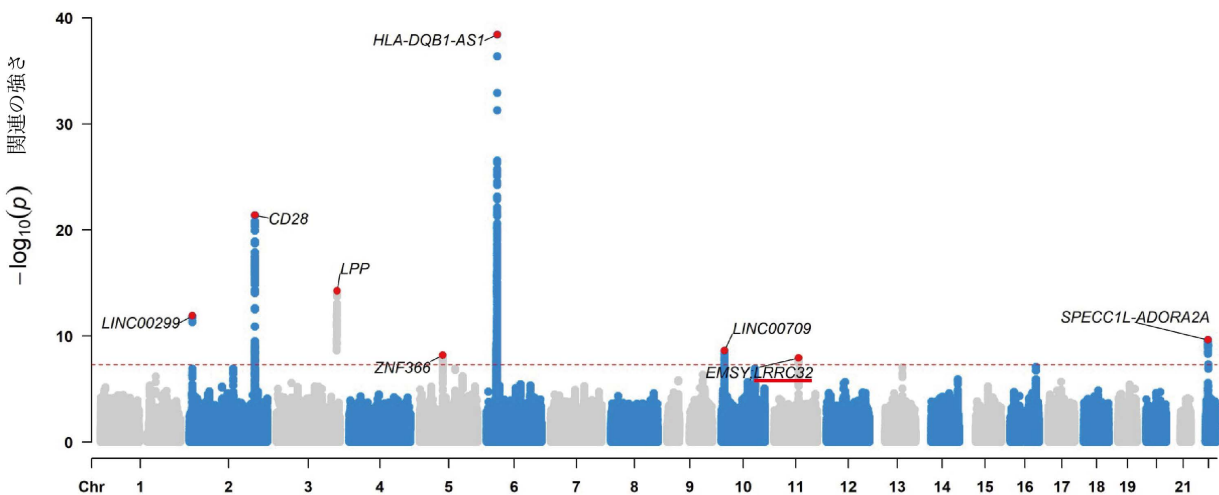


図2 多感作の全ゲノム関連解析

多感作との関連が認められた八つの領域の疾患感受性遺伝子多型を eQTL 解析^{注3)}により調べたところ、多感作の発症リスク上昇と関連する遺伝子型は *CD28* や *LPP* 遺伝子の発現上昇や *LRRC32* 遺伝子の発現低下と関連することが示唆された。

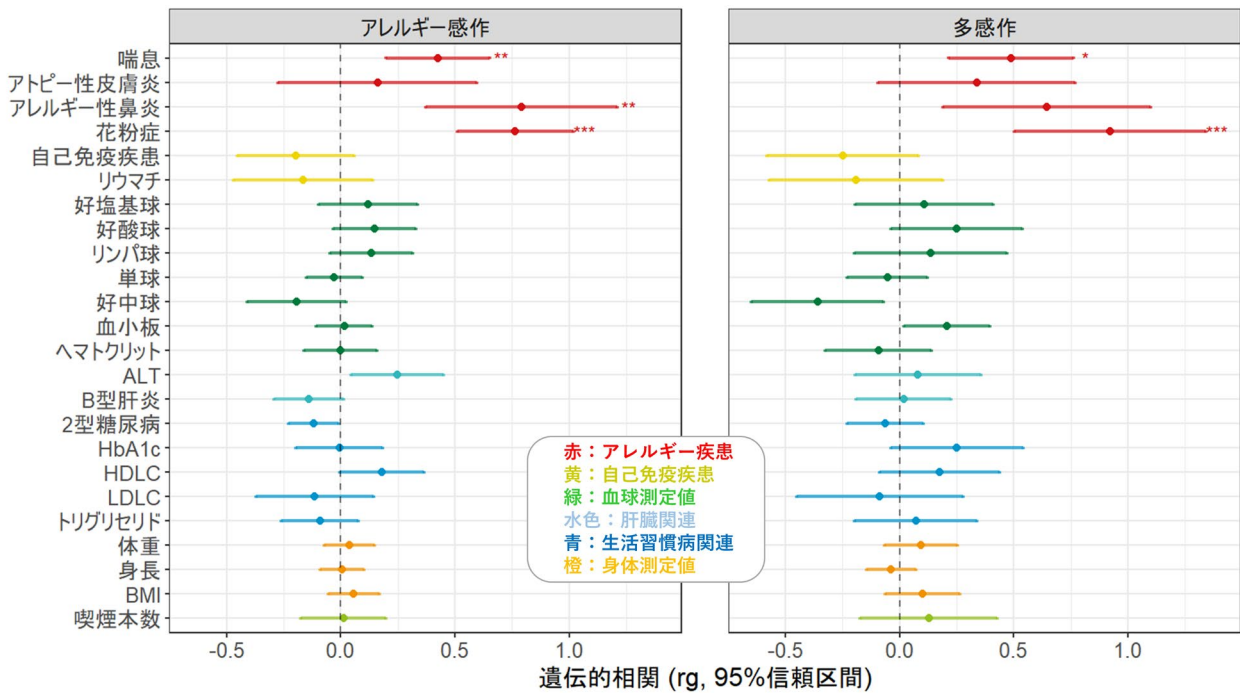


図3 アレルギー感作・多感作とさまざまな疾患や関連項目の測定値との遺伝的関連の強さを示した図。点線（0）を線が跨いでいると相関はないことを示す。

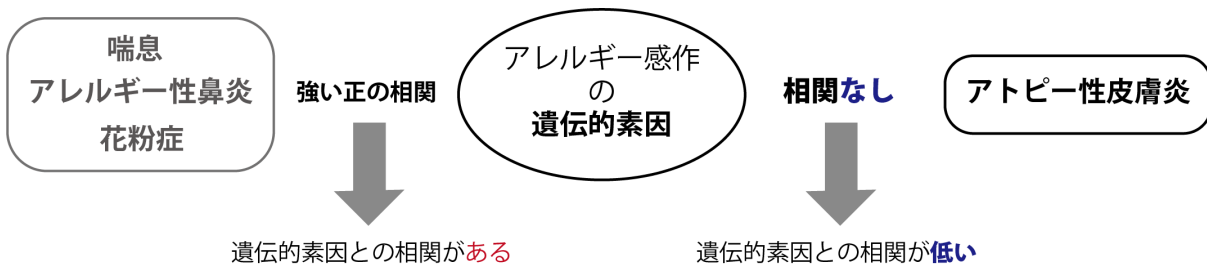


図4：LDSC（連鎖不平衡スコア回帰）解析で示されたアレルギー感作とアレルギー疾患との遺伝的関連

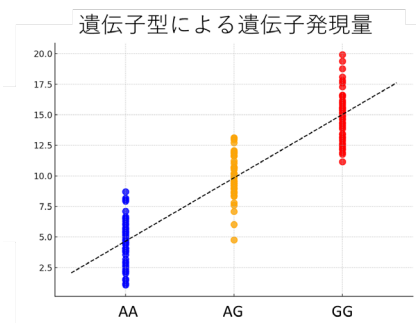
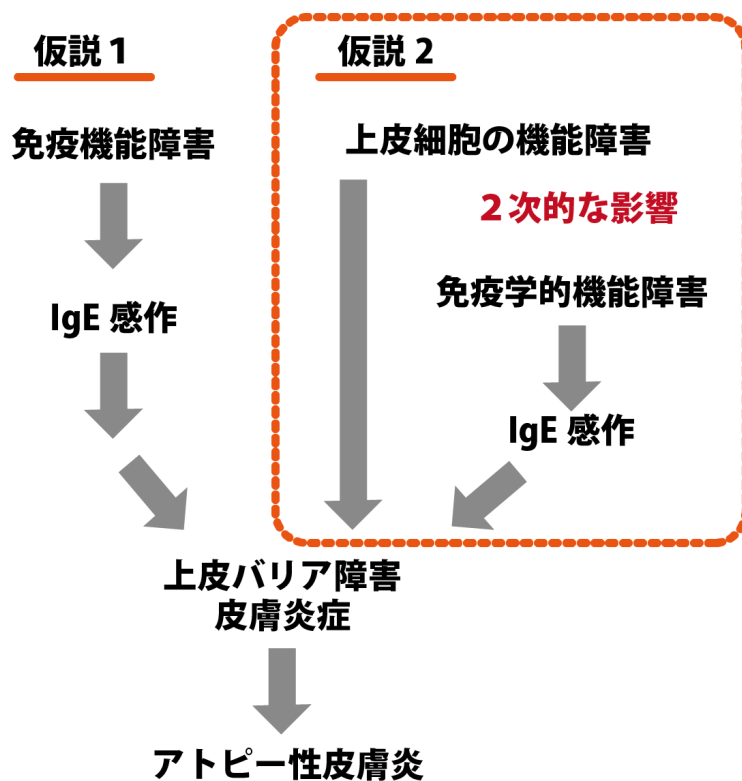


図5：アトピー性皮膚炎の病因に関する二つの仮説のうち、仮説2を支持する結果を得た。

参考文献

- 1) Waage J, Standl M, Curtin JA, Jessen LE, Thorsen J, Tian C, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet* 2018; 50:1072-80.
- 2) Bousquet J, Anto JM, Wickman M, Keil T, Valenta R, Haahtela T, et al. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy* 2015; 70:1062-78.

用語解説

注1) 遺伝子多型

ヒトのゲノム（全遺伝情報）のDNA配列は個々人で少しずつ異なっている。個体間で異なるDNAの塩基配列を遺伝子多型と呼ぶ。

注2) 全ゲノム関連解析

遺伝子多型^{注1)}情報とその人の形質（病気の有無や、体形など、一人ひとりの性質や特徴）との関連をゲノムの全領域にまたがって網羅的に解析し、形質と関連する遺伝子多型を探索する方法。解析には数百万から数千万の遺伝子多型情報が用いられる。

注3) 東北メディカル・メガバンク

東日本大震災からの復興事業として、被災者の健康復興と個別化ヘルスケアの目指して平成24年から実施されているバイオバンク事業。宮城県と岩手県の住民を中心とした合計15万人からなるコホート（観察対象となる集団）から収集された医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンクで、コホートは地域住民コホートと三世代コホートから構成されている。

注4) eQTL解析（expression quantitative trait locus 解析）

遺伝子多型があった場合に、細胞種ごと（例えば心臓の細胞、皮膚の細胞、血液細胞など）に、その遺

伝子多型がそれぞれの遺伝子発現に与える影響（遺伝子の発現量が増える・減る）を調べる解析方法。例えば右の図では、遺伝子型 AA の遺伝子発現量が最も少なく、GG が最も高いことを表す。各ドットはそれぞれのサンプルの遺伝子発現量を表す。

注5) アレル（対立遺伝子）、リスクアレル

ヒトをはじめとした多くの生物は父、母からそれぞれから一つずつ同じ機能の遺伝子を受け継ぐ。それらは、同じ種類の染色体の同じ場所（遺伝子座）にある。遺伝子は4種類の塩基（A = アデニン、G = グアニン、C = シトシン、T = チミン）の配列によって記述されており、父由来と母由来の遺伝子の配列は少しずつ異なる。同じ場所（遺伝子座）に複数の種類の遺伝子が存在するする場合、それぞれの遺伝子をアレルという。例えば注4)の図の場合には、遺伝子のある部分の塩基がAである場合（Aアレル）とGである場合（Gアレル）が存在し、各個人の遺伝子型としてはAA、AG、GGの遺伝子型が存在する。リスクアレルとは、疾患の発症リスクを高めるアレルのことを指す。

注6) CD4 陽性 T 細胞

細胞表面に CD4 という分子を発現している T 細胞。

注7) CD28

T 細胞の活性化に必要な受容体。

注8) 制御性 T 細胞

白血球細胞の一種で、免疫応答の制御を行い、免疫系の恒常性を維持する役割を担っている。

注9) LDSC（連鎖不平衡スコア回帰）解析

全ゲノム関連解析の統計値を用いて遺伝的相関を推定する手法。

研究資金

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）（JP20ek0410076, JP21tm0424601）、科研費（21J11802, 23H03143）等の支援を受けて実施されました。また、本研究のゲノム情報、臨床、検査情報の一部は東北メディカルメガバンクプロジェクト（研究番号：2018-0040）から提供されました。

掲載論文

【題名】 A genome-wide meta-analysis reveals shared and population-specific variants for allergic sensitization（ゲノムワイドなメタアナリシスにより、アレルギー感作性に関する共有バリエーションと集団特異的バリエーション）

【著者名】 Emiko Noguchi¹, Wataru Morii¹, Haruna Kitazawa², Tomomitsu Hirota³, Kyuto Sonehara^{4,5}, Hironori Masuko², Yukinori Okada⁴⁻⁷, Nobuyuki Hizawa²

¹筑波大学医学医療系遺伝医学

²筑波大学医学医療系呼吸器内科学

³東京慈恵会医科大学

⁴大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学

⁵東京大学 大学院医学系研究科 遺伝情報学

⁶理化学研究所 生命医科学研究センター

⁷大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点(PRIME)

【掲載誌】 Journal of Allergy and Clinical Immunology

【掲載日】 2024年12月05日

【DOI】 10.1016/j.jaci.2024.11.033

問合わせ先

【研究に関すること】

野口 恵美子 (のぐち えみこ)

筑波大学医学医療系 教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000002344>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

TEL: 03-5400-1280

E-mail: koho@jikei.ac.jp