

アトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子解析

研究分担者 玉利 真由美 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム チームリーダー
研究協力者 広田 朝光 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
呼吸器・アレルギー疾患研究チーム 研究員

研究要旨

本研究は遺伝子多型解析を用いてアトピー性皮膚炎関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。本年は共同研究先であるドイツのグループを中心に行われたアトピー性皮膚炎のImmunoChip解析の検証研究を行った。また我々は本研究班で収集したサンプルを用い、日本人のアトピー性皮膚炎感受性に関連する8つのゲノム領域を同定した(Nature genetics 44:1222-1226,2012)。これらの領域内および近傍に含まれる遺伝子群の中から、興味深い遺伝子について現在、機能解析を行っている。11p15.4に存在する*NLRP10*はヒト皮膚組織で強く発現していた。3p21.33で最も強い関連が認められたSNPはeQTL解析により*CCR4*遺伝子発現量と強い相関を認めた。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は、患者の多くは遺伝的なアトピー体質を持つ。本研究はアトピー性皮膚炎の病態に関連する遺伝要因を同定し、痒みとアレルギー炎症の機序を科学的に解明し、新しい治療法の開発へ向けてエビデンスを提示していくことを目的とする。本年はドイツのグループを中心に行われたアトピー性皮膚炎のImmunoChip解析の検証研究を行った。また我々は2012年に本研究班で収集したサンプルを用い、日本人のアトピー性皮膚炎感受性に関連する8つの新規のゲノム領域を同定し報告した(Nature genetics 44: 1222-1226, 2012)。これら8つの領域内および近傍に含まれる遺伝子群の中から、興味深い遺伝子について現在、機能解析を行っている。

B. 研究方法

まずドイツのグループがアトピー性皮膚炎患者2425名、7196名のコントロールについてIllumina iSelect HD custom genotyping arrayを用いてImmunoChip解析を行い、ヨーロッパの集団で検証研究を行った。その結果、ゲノムワイド関連水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) を満たす4つの領域 (4q27, 11p13, 16p13.13, 17q21.32) が同定された。我々は日本人の集団 (ケース1856名、コントロール7021名) でそれらの結果の検証を行った。検証研究の疾患群はバイオバンクのサンプルを用いた。検証研究のタイピングはTaqMan法およびInvader法を用いた。機能解析において、遺伝子の発現についてはSYBR Premix Ex Taq IIを用い、RT-PCR法により定量を行った。関連領域の転写調節への影響については、eQTL Browser (<http://eqtl.uchicago.edu>)を用いて検討を行った。
(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

C. 研究結果

ImmunoChip解析で同定されたゲノムワイド関連水準を満たす4つの領域のうち4q27領域を除く3つの領域で $P < 0.05$ の関連を認め、アレルの方向性は一致していた。これらの3領域、11p13の近傍には*RAG1*, *RAG2*が、16p13.13の近傍には*SOCS1*が、17q21.32の近傍には*NGFR*が存在していた。これらの知見をNature genetics 45:808-812, 2013に報告した。遺伝子発現解析により、*NLRP10*がヒト線維芽細胞および皮膚で強く発現していることが示された。3p21.33のアトピー性皮膚炎関連領域において、eQTL解析を行い、関連の強かったSNPのゲノム領域はTARCの受容体である*CCR4*の遺伝子発現量と強い相関を示した。

D. 考察

ImmunoChipで同定された領域のうち、4q27にはタクロリムス (FK506) のターゲット分子である*IL2*が含まれていた。今回の日本人の集団において、ヨーロッパ集団で同定された4q27のSNPとの関連は検証されなかったが、近傍のSNPについては詳細に検討していく必要がある。アトピー性皮膚炎の症状として、かゆみを伴う慢性湿疹が特徴的であるが、かゆみに関連する*NGFR*の近くに疾患感受性領域 (17q21.32) が同定された。*NLRP10*、および*CCR4*領域については引き続き検討を行っていく。

E. 結論

ヨーロッパのImmunoChip解析の結果を日本人の集団において検証研究を行い、3つの領域 (11p13, 16p13.13, 17q21.32) でアトピー性皮膚炎との関連を認めた。こ

れまでGWASで同定された関連領域のうち、11p15.4に存在する*NLRP10*はヒト皮膚組織で強く発現していた。3p21.33で最も強い関連が認められた多型はeQTL解析により*CCR4*発現量と強い相関を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013;68:92-100.

Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N. A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int*. 2013;62:123-130.

Himes BE, Sheppard K, Berndt A, Leme AS, Myers RA, Gignoux CR, Levin AM, Gauderman WJ, Yang JJ, Mathias RA, Romieu I, Torgerson DG, Roth LA, Huntsman S, Eng C, Klanderma B, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Boushey H, Chinchilli VM, Israel E, Mauger D, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Litonjua AA, Tantisira KG, Raby BA, Bleecker ER, Meyers DA, London SJ, Barnes KC, Gilliland FD, Williams LK, Burchard EG, Nicolae DL, Ober C, DeMeo DL, Silverman EK, Paigen B, Churchill G, Shapiro SD, Weiss ST. Integration of mouse and human genome-wide association data identifies *KCNIP4* as an asthma gene. *PLoS One*. 2013;8:e56179.

Saeki H, Hirota T, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphisms in the *IL22* gene are associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2013;71:148-150.

Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel

T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45:808-812.

Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:305-312.

Tanaka S, Hirota T, Kamijo A, Ishii H, Hatsushika K, Fujieda S, Ishitoya J, Masuyama K, Tamari M. Lung Functions of Japanese Patients with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Allergol Int*. 2013 in press

Wu AC, Himes BE, Lasky-Su J, Litonjua A, Peters SP, Lima J, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Qiu W, Weiss ST, Tantisira K. Inhaled corticosteroid treatment modulates *ZNF432* gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;S0091-6749(13)01486-3. in press

Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genome-Wide Association Study for Levels of Total Serum IgE Identifies HLA-C in a Japanese Population. *PLoS One*. 2013;8:e80941.

Hayashi M, Hirota T, Saeki H, Nakagawa H, Ishiujii Y, Matsuzaki H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Tamari M. Genetic polymorphism in the *TRAF3IP2* gene is associated with psoriasis vulgaris in a Japanese population. *J Dermatol Sci*. 2013;S0923-1811(13)00381-2. in press

英文総説

Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int.* 2013;62;21-28.

Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology.* 2013 in press.

日本語総説

玉利真由美, 田中翔太, 角大治朗, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器多因子疾患. *呼吸*, 32(3):274-279, 2013.

広田朝光, 玉利真由美: 疾患概念と病因論 ゲノム解析. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 病態解明から治療まで 最新医学 1072-1078, 2013.

広田朝光, 玉利真由美: 日本人の遺伝的背景とアレルギー. *実験医学増刊号*, 31:2872-2878, 2013.

広田朝光, 玉利真由美: ゲノム解析と気管支喘息. *呼吸と循環*, 61:906-913, 2013.

玉利真由美, 広田朝光: ゲノムワイド関連解析と呼吸器疾患. 第1章 病態生理に関する最新の基礎的研究別冊 医学のあゆみ 呼吸器疾患 Ver.6 state of arts, 61-63, 2013.

玉利真由美, 広田朝光: 遺伝的アプローチから見た小児気管支喘息. *日本小児アレルギー学会誌*, 539-547, 2013.

2. 学会発表

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析-アトピー関連領域と成人喘息関連領域-, 第53回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 閉塞性肺疾患の多様性とフェノタイプ 2013, 有楽町 東京. 玉利真由美

Genetic Study of Allergic Diseases, Taiwan-Japan Joint Symposium on BioBank and Genomic Medicine in Academia Sinica 2013, 台北 台湾. Mayumi Tamari

ゲノムワイド関連解析によるアトピー性皮膚炎関連遺伝子の同定, 第112回日本皮膚科学会総会 教育講演23 アトピー性皮膚炎: バリア障害による表皮と免疫のクロストーク 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

Genomics in Allergic Disease, Symposium 24 World Allergy Forum, Omics in Allergic Disease, European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, ミラノ イタリア. Mayumi Tamari

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析, 第34回日本炎症・再生医学会 シンポジウム4 炎症性疾患の再生のゲノム・エピゲノム解析の現状と展望 2013, 宝ヶ池 京都. 玉利真由美

アトピー性皮膚炎のゲノム解析の現状, 特別講演 九州大学皮膚科学教室 かゆみ研究会 2013, 博多 福岡. 玉利真由美

Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, 8th RCAI-JSI International Symposium on Immunology 2013, Interface between Immune System and Environment 2013, 横浜 神奈川. Mayumi Tamari

アレルギー疾患の遺伝的要因 ゲノムワイド関連解析を中心に, 第64回東海小児アレルギー談話会 特別講演 2013, 名古屋 愛知. 玉利真由美

Genome-Wide Association Study of Allergic Diseases, Plenary Lecture 1 第50回日本小児アレルギー学会 2013, 横浜 神奈川. 玉利真由美

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし