

## アスピリン喘息の遺伝的背景(遺伝子多型の検索)

担当責任者 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:

アスピリン喘息は解熱鎮痛薬により、ときに生命に関わるような強い喘息発作を生じることがあり、その病態解明および新たな治療法や予防法の開発が待たれている。近年、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study, GWAS)の手法を用い、海外でもアスピリン喘息の疾患関連領域が同定されてきている。本研究ではアスピリン喘息症例、計341例とコントロール計27,912例を用いGWASおよび検証研究(validation study)を行なった。メタ解析の結果、5領域(HLA, 1q42.3, 2q21.2, 2q21.3, 21q21.2)で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めたとはいえ、いずれもゲノムワイド関連水準( $P < 5 \times 10^{-8}$ )は満たさなかった。最も強い関連はHLA領域で認められた( $P = 2.2 \times 10^{-7}$ )。韓国人の集団でアスピリン喘息のGWASにおいて、HLA領域が最も強い関連を示したことが報告されており、HLA領域にアジア人共通の関連領域の存在が示唆された。

### A. 研究目的

アスピリン喘息は重症喘息および好酸球性副鼻腔炎をしばしば合併し、難治性の症例も多いことから、その科学的な病態解明が待たれている。本研究はGWASをはじめとする症例対照関連解析の手法を用い、アスピリン喘息の病態に関連する遺伝子群を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

少なくとも2つの異なる非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)により喘息発作が出現した既往をもつ症例、またはアスピリン負荷試験陽性例をアスピリン喘息とした。計153例のアスピリン喘息症例と3,302例のコントロールについてIllumina HumanHap610-Quad ChipによりGWASを行った。433,543個のSNPsについてCochrane-Armitage trend testにより関連解析を行なった。GWASで $P < 1 \times 10^{-4}$ の関連を示した候補領域について75個のTag SNPを選び、ケース188例、コントロール

24,608例を用いvalidation studyを行った。さらにこれまで重症喘息として報告のある領域、およびこれまでアスピリン喘息との関連が報告されている遺伝子について関連を検討した。

### (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

GWASの結果、 $P < 1 \times 10^{-4}$ を示した75個のTagSNPs( $r^2 < 0.8$ )を選出し、ケース188例とコントロール24,608例で検証研究を行った。その結果、ゲノムワイド水準はみたくないものの5領域(HLA領域, 1q42.3領域, MGAT5 [2q21.2], LRP1B [2q21.3], 21q21.2領域)で $P < 1 \times 10^{-4}$ の強い関連を認めた。最も強い関連はHLA領域で認められた( $P = 2.2 \times 10^{-7}$ )。一方、

これまで重症喘息の関連領域として報告のある 6 つの領域、RAD50/IL13 (5q31.1), HLA-DR/DQ (6p21.32), LRP1B (2q21.2), SNX10 (7p15.2), CA10 (17q21.33), KCNJ2 (17q24.3) ( J Allergy Clin Immunol 2010;125:328-335)については、HLA 領域の他に LRP1B で  $P=1.7 \times 10^{-5}$  と強い関連が認められた。

#### D . 考察

GWAS により選出した 75 個の TagSNPs について、メタ解析において計 5 つの領域の SNPs で  $P < 1 \times 10^{-4}$  の強さの関連を認めた。2013 年に韓国のグループよりアスピリン喘息の GWAS が報告され、ゲノムワイド水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を満たすような SNP はなかったものの、HLA-DPB1 の rs1042151 で  $P=5.11 \times 10^{-7}$  の最も強い関連が報告されている ( Human genetics 2013;132:313-321 )。本研究でも最も関連の強い領域は HLA 領域であり、アジア人共通の遺伝要因の存在が示唆された。LRP1B (2q21.2) 領域は、既に欧米より報告された重症喘息の関連領域と共通であった。

#### E . 結論

GWAS と validation study のメタ解析により計 5 領域で  $P < 1 \times 10^{-4}$  の強さの関連を認め、HLA 領域で最も強い関連 ( $P=2.2 \times 10^{-7}$ ) が認められた。これまで韓国人の集団を用いたアスピリン喘息の GWAS で HLA 領域に最も強い関連が報告されている。HLA 領域にアジア人共通のアスピリン喘息の遺伝要因の存在が示唆された。LRP1B 領域 (2q21.2) については、海外で報告された重症喘息の関連領域と一致していた。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1) Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD, Peters SP, Szeffler SJ, Lima JJ, Kubo M, Tamari M, Tantisira KG. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:664-669.

2) 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. 2014;73:264-5.

3) 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. 2014;133:723-728.

4) 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. 2014;63:27-35.

5) Tamari M, Saeki H, Hayashi M, Umezawa Y, Ito T, Fukuchi O, Nobeyama Y, Yanaba K, Nakagawa H, Tsunemi Y, Kato T, Shibata S, Sugaya M, Sato S, Tada Y, Doi S, Miyatake A, Ebe K, Noguchi E, Fujieda S, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Hirota T. An association study of 36 psoriasis susceptibility loci for psoriasis vulgaris and atopic dermatitis in a Japanese population. J Dermatol Sci. 2014;76:156-7.

6) Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, Kita H, 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, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. GLCC11 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. Allergy. 2014;69:668-73.

7) Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Hizawa N. Genomewide association study identifies HAS2 as a novel susceptibility gene for adult asthma in a Japanese population. Clin Exp Allergy. 2014;44:1327-34.

8) Tanaka S, Tamari M, Nakayama T, Ishii H, Hatsushika K, Hayashi A, Watanabe H, Kanai M, Osano M, Yonaga T, Tomita K, Fujieda S, Sakuma Y, Shiono O, Ishitoya J, Masuyama K, Hirota T. Synergistic suppression of poly(I:C)-induced CCL3 by a corticosteroid and a long acting  $\beta_2$  agonist in

nasal epithelial cells. Allergol Int. 2014 in press

9) Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. J Dermatology. 2014;41:213-20. 英文総説

10) 玉利真由美、広田朝光 アレルギー疾患の  
実地診療 セミナー アレルギー疾患の整理・臨床研究の現状と展望-一般実地医家の理解と日常診療の向上のために「アレルギー疾患の遺伝子解析-現状と展望」Medical Practice 31(2), 221-224, 2014 日本語総説

11) 広田 朝光, 玉利 真由美:エビジェネティクスからみたアレルギー疾患の発症予防と治療の可能性 アレルギー・免疫 21(12),88-95,2014

12) 広田 朝光, 中山 次久, 玉利 真由美:メインテーマ:ヒト免疫学の新機軸、アレルギー疾患のゲノム解析 医学のあゆみ 252(1),25-31,2015 (医歯薬出版株式会社)

## 2. 学会発表

1) 玉利真由美: アレルギー疾患におけるゲノムワイド関連解析, 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 シンポジウム アレルギー・喘息とサイトカインシグナル 2014, 札幌, 北海道.

2) 玉利真由美: アレルギー疾患のメカニズム-遺伝子と環境のクロストーク-, 第 31 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演 2014, 名古屋, 愛知.

3) Mayumi Tamari: Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases, The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia 2014, 名古屋, 愛知.

4) 玉利真由美: アレルギー疾患関連遺伝子ゲノムワイド関連解析によるアレルギー疾患関連遺伝子の同定, 日本アレルギー学会 第一回総合アレルギー講習会 2014, 横浜, 神奈川.

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