

経皮感作による重篤な小麦アレルギーの病態解明ならびに予防法の確立

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

研究要旨

旧茶のしずく石鹼に含まれた小麦の加水分解産物であるグルパール 19S による食物アレルギーは重篤なアナフィラキシーを起こすこともあり問題となっている。石鹼の使用によりグルパール 19S 抗原に感作されており、発症機序として経皮・粘膜感作が重要と考えられている。本研究はグルパール 19S による食物アレルギーの遺伝要因を明らかにすることにより、科学的な病態解明を行うことを目的とする。近年、アレルギー疾患において大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)が行われ、それらの遺伝要因が明らかとなってきた。皮膚のバリア機能異常を特徴とするアトピー性皮膚炎においても 19ヶ所の関連領域が同定されている。本年度はグルパール 19S による食物アレルギー患者 471 名、コントロール 7971 名について、これまで報告されたアトピー性皮膚炎に関連する 19 領域のうち、日本人でも多型性が認められる 17 領域、22 個の遺伝子多型について関連解析を行なった。その結果、いずれの多型ともグルパール 19S による食物アレルギー発症との有意な関連は認められなかった。現在、ゲノムワイド関連解析を行っている。

A. 研究目的

近年、アレルギー疾患において大規模な GWAS が行われ、それらの遺伝要因が明らかとなってきた。本研究はグルパール 19S による食物アレルギー患者において、その発症に関わる遺伝要因を明らかにすることを目的とする。アトピー性皮膚炎はバリア機能の異常が特徴であるが、本年度はアトピー性皮膚炎の GWAS により同定された遺伝要因が疾患感受性と関連するか検討した。

B. 研究方法

患者 471 名、コントロール 7971 名について、これまで報告されたアトピー性皮膚炎に関連する 17 領域、22ヶ所 (FLG; rs6587673,

rs6696556, ILRL1; rs13015714, GLB1; rs6780220, CCDC80; rs12634229, TMEM232; rs7701890, rs9326801, IL13; rs1295686, rs2023823, MHC; rs176095, CARD11; rs4722404, ZNF365; rs10995251, NLRP10; rs878860, OVOL1; rs479844, rs593982, C11orf30; rs7927894, rs11236809, CLEC16A; rs2041733, ZNF652; rs16948048, ACTL9; rs4804075, CYP24A1; rs16999165, RTEL1; rs6010620) の遺伝子多型について関連解析を行なった。タイピングはインベーター法を用いた。

(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

18ヶ所の遺伝子多型とグルパール19Sによる食物アレルギーの発症との間に有意な関連を認めなかった ($P=0.069\sim 0.989$)。

D. 考察

アトピー性皮膚炎は皮膚のバリア障害を特徴とするアレルギー疾患であるが、GWASで同定されたアトピー性皮膚炎の遺伝的要因と本疾患との間に有意な関連は認められなかった。これまでのグルパール19Sによる食物アレルギーの疫学調査の結果からもアトピー性皮膚炎は本疾患発症のリスクとはされていない。今回、遺伝的要因の側面からの検討においても強い関連は認められなかった。

現在、グルパール19Sによる食物アレルギー患者469名、コントロール3285名についてIllumina OmniExpress Exome v1.2 Chipによりゲノムワイド関連解析を行っている。

E. 結論

グルパール19Sによる食物アレルギーとGWASで同定された18ヶ所のアトピー性皮膚炎の疾患リスクアレルとの間に有意な関連は認められなかった。ゲノムワイド関連解析については現在解析中である。

F. 健康危険情報

記載事項なし

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, Ishiuchi 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, Kamiyo 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. GLCCI1 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 2 agonist in nasal epithelial cells. *Allergol Int*. 2014 in pres.

英文総説

Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatology*. 2014;41:213-20.

日本語総説

1. 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.
2. 広田朝光, 玉利真由美 エピ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.
3. 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. 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. 玉利真由美

2. 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. 玉利真由美
3. Genome-Wide Association Studies of Allergic Diseases, The 24th Congress of Interasma Japan / North Asia 2014, 名古屋 愛知. Mayumi Tamari

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
記載事項なし
2. 実用新案登録
記載事項なし
3. その他
記載事項なし