

## 難治性血管炎の新たな疾患感受性遺伝子を同定

### ～ANCA 関連血管炎発症リスクに *TERT*、*DSP* 遺伝子多型が関連～

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は近年、患者さんが増加している、原因未解明の難治性血管炎です。日本人では、ANCA関連血管炎の重要な合併症である間質性肺疾患の合併率が高いという特徴があり、日本人の遺伝的背景による可能性があります。

本研究では、間質性肺疾患が単独で起こる特発性肺線維症の発症リスクに関連する *TERT*、*DSP* という遺伝子が、ANCA関連血管炎の患者さんの中での間質性肺疾患発症リスクに関連するのではないかという仮説を検討しました。意外なことに、これらの遺伝子は、間質性肺疾患合併の有無にかかわらず、ANCA関連血管炎そのものの発症リスクに関連することが検出されました。

ANCA関連血管炎発症リスクに関連する遺伝子は、まだごく少数しかわかっておりません。本研究成果は、ANCA関連血管炎の発症リスクに関連する新たな遺伝子を明らかにするとともに、ANCA関連血管炎と特発性肺線維症の発症機構に共通性がある可能性を示唆するもので、分子標的の同定やバイオマーカーの開発など将来の創薬に結びつくことが期待されます。

#### 研究代表者

筑波大学 医学医療系 分子遺伝疫学研究室

川崎 綾 助教

土屋 尚之 教授

## 研究の背景

抗好中球細胞質抗体関連血管炎(AAV)は急速進行性糸球体腎炎、間質性肺疾患、肺出血などを主な症状とする全身性小型血管炎で、指定難病となっています。血液検査で、白血球の一種である好中球の細胞質に対する自己抗体(抗好中球細胞質抗体、ANCA)が検出されることが特徴です。

臨床症状により、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)に分類されます。さらに、検出される ANCA の種類により、MPO(myeloperoxidase)-ANCA 陽性群(MPO-AAV)、PR3 (proteinase 3) -ANCA 陽性群(PR3-AAV)の2群に分類されます。MPO-AAV には、MPA の大部分と GPA、EGPA の一部が含まれます。

厚生労働科学研究費「難治性血管炎に関する調査研究」班(JPVAS)を中心とする研究により、予後に重大な影響を与える間質性肺疾患(ILD)の合併率が、日本人集団はヨーロッパ系集団よりも顕著に高い特徴が認められています[1]。

研究グループは、ILD が単独で起こる特発性肺線維症(IPF)の発症リスクに関連する *MUC5B* 遺伝子の発現に影響する一塩基多型(SNP) <sup>注1)</sup>rs35705950 の T アリル<sup>注2)</sup> が、AAV の ILD 合併の有無に強く関連することを報告しました[2]。しかし、このアリルの頻度は日本人集団においてヨーロッパ系集団よりも顕著に低く、*MUC5B* のみでは ILD 合併が日本人に多いことを説明することができません。

そこで本研究では、第2、第3の ILD 合併関連遺伝子を見つけるため、*MUC5B* と同様に IPF のリスクに関連することが知られている、テロメラーゼ逆転写酵素をコードする *TERT* 遺伝子のイントロンに位置する SNP rs2736100A アリル、細胞間接着に重要な構造であるデスモソームの構成要素であるデスモプラキンをコードする *DSP* 遺伝子のイントロンに位置する SNP rs2076295G アリルと AAV、ILD 合併との関連を検討しました。

## 研究内容と成果

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業・難治性血管炎に関する調査研究班(JPVAS)および進行性腎障害に関する調査研究班に参加する施設、東京医科歯科大学や筑波大学を中心とする研究協力体制を通じて研究にご参加いただいた 544 名の AAV 患者さんと 785 名の健常対照者について遺伝型を解析しました。また、東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)が公開している日本人多層オミックス参照パネル (jMorp) に含まれる日本人集団 4773 名(4.7KJPN)のデータも対照として含めました。

まず、AAV の各サブセット(MPA、GPA、EGPA、MPO-AAV、PR3-AAV)と健常対照群を比較したところ(case-control analysis)、いずれの SNP においても、MPA および MPO-AAV と健常対照群の間にアリル頻度の有意な差が認められました(図)。リスクアリルはいずれも IPF のリスクアリルと同じでした。

次に、MPO-AAV 群において、ILD 合併群と非合併群を比較したところ(case-case analysis)、いずれの SNP においても、アリル頻度に有意差は認められませんでした(図)。

以上の結果から、*TERT* 遺伝子と *DSP* 遺伝子の IPF 関連 SNP は、予想に反し、AAV 群における ILD 合併ではなく、MPA および MPO-AAV 自体の疾患感受性に関連することが示唆されました。

いずれの遺伝子も、これまで AAV との関連が解析されたことはありません。ヨーロッパ系集団における AAV のゲノムワイド関連研究でも関連は報告されておらず、本研究による新知見です。

IPF の患者さんの一部では MPO-ANCA が陽性であり、血管炎症状が出現する[3]ことが知られていることから、今回の知見は、AAV と IPF の病態形成機構に共通性があることを遺伝子の視点から支持するデータと位置づけることができます。

## 今後の展開

*TERT* のリスクアリルは *TERT* の発現低下とテロメア長の短縮に関連すると報告されています[4,5]。また、*DSP* のリスクアリルは、デスモプラキンの発現低下に関連すると報告されています[6]。これらの遺伝子多型と病態を連結する分子機構や、AAV や関節リウマチ(RA)患者群の中でのILD 合併の有無に関連する *MUC5B* 多型[2,7]との役割の違いの解明が、現在注目されている、IPF と AAV の関係性についての分子レベルでの回答を与えるとともに、AAV やそれに合併するILD に対する分子標的やバイオマーカーの開発に寄与すると期待されます。

## 参考図

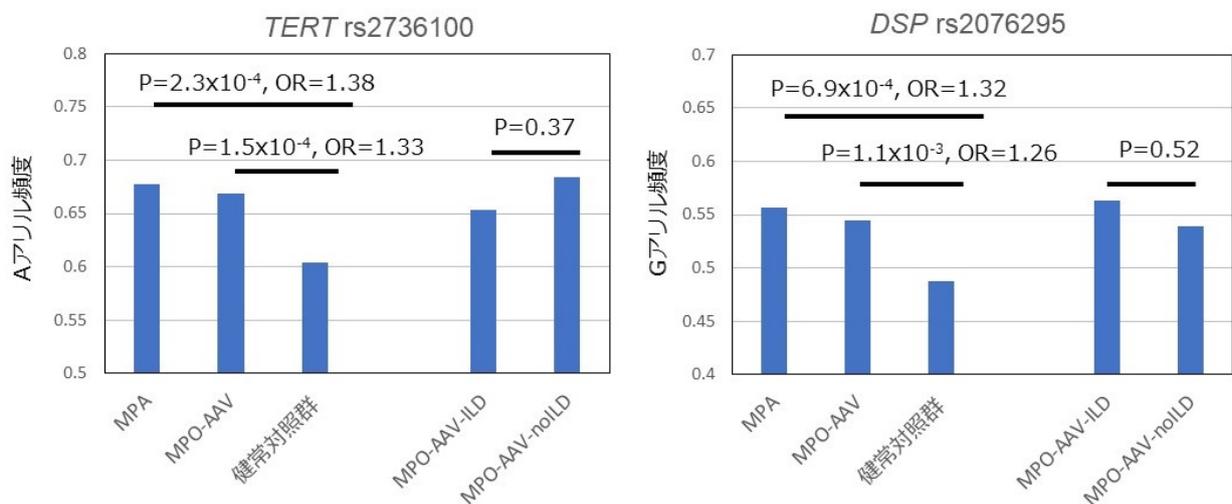


図 AAV サブセットにおける *TERT* および *DSP* 遺伝子の特発性肺線維症関連一塩基多型のリスクアリル頻度。いずれの SNP においても、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、MPO-ANCA 陽性 AAV 群(MPO-AAV)において、健常対照群と比較して有意に増加していた。一方、間質性肺疾患合併(MPO-AAV-ILD)および非合併(MPO-AAV-noILD)MPO-AAV 群では有意差は検出されなかった。多重比較補正なしの P 値を示す。OR: オッズ比。

## 用語解説

注1) 一塩基多型(single nucleotide polymorphism, SNP)

遺伝情報は4種類の塩基(A、T、G、C)が連なって構成されていますが、ヒトが生まれつき持っている塩基配列には、数百塩基に1カ所くらい、個人個人の間で配列の違いがあります。これが多型(polymorphism)と呼ばれます。多型のうち、1個の塩基の違いによるものが一塩基多型(SNP)と呼ばれます。それぞれのSNPにはカタログナンバーのようなrs番号がついています。SNPの中には、ある病気に対するかかりやすさや、薬の効きやすさなども含め、人間が持つさまざまな特徴の個人差に関連するものも含まれています。

注2) アリル(allele)

それぞれの多型部位において、1本の染色体にコードされている配列をアリル(またはアレル、allele)と呼びます。人間は両親のそれぞれから同じ染色体を1本ずつ受け継いでいるので、それぞれの多型部位

に2つのアリルを持ちますが、そのアリルの組み合わせを遺伝型(genotype)とよびます。

#### 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)が助成する難治性疾患研究開発事業・「難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究(研究課題番号19ek0109360h002、研究期間:平成30年度~令和2年度)」、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社からの研究助成を受けて実施されました。

#### 参考文献

- 1) Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol*. 2014;41:325-33.
- 2) Namba N, Kawasaki A, Sada KE, et al. Association of *MUC5B* promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1144-6.
- 3) Kagiya N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2015;2:e000058.
- 4) Wei R, Cao L, Pu H, et al. *TERT* polymorphism rs2736100-C is associated with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5173-80.
- 5) Codd V, Nelson CP, Albrecht E, et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* 2013;45:422-7.
- 6) Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013;45:613-20.
- 7) Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, et al. *MUC5B* promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018;379:2209-19.

#### 掲載論文

【題名】 Association of *TERT* and *DSP* variants with microscopic polyangiitis and myeloperoxidase-ANCA positive vasculitis in a Japanese population: a genetic association study.

(和訳:日本人集団における顕微鏡的多発血管炎、MPO-ANCA陽性血管炎と *TERT*、*DSP*バリエーションの関連:遺伝学的関連研究)

【著者名と所属】 Aya Kawasaki<sup>1,2</sup>, Natsumi Namba<sup>1,2</sup>, Ken-ei Sada<sup>3,4</sup>, Fumio Hirano<sup>5,6</sup>, Shigeto Kobayashi<sup>7</sup>, Kenji Nagasaka<sup>8</sup>, Takahiko Sugihara<sup>5,6</sup>, Nobuyuki Ono<sup>9</sup>, Takashi Fujimoto<sup>10</sup>, Makio Kusaoi<sup>11</sup>, Naoto Tamura<sup>11</sup>, Kunihiro Yamagata<sup>12</sup>, Takayuki Sumida<sup>13</sup>, Hiroshi Hashimoto<sup>14</sup>, Shoichi Ozaki<sup>15</sup>, Hirofumi Makino<sup>16</sup>, Yoshihiro Arimura<sup>17,18</sup>, Masayoshi Harigai<sup>19</sup>, Naoyuki Tsuchiya<sup>1,2</sup>.

1 Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

2 School of Medical Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

- 3 Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan.
- 4 Department of Clinical Epidemiology, Kochi Medical School, Kochi University. Nankoku, Japan.
- 5 Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.
- 6 Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.
- 7 Department of Internal Medicine, Juntendo University Koshigaya Hospital, Koshigaya, Japan.
- 8 Department of Rheumatology, Ome Municipal General Hospital, Ome, Japan.
- 9 Department of Rheumatology, Saga University, Saga, Japan.
- 10 The Center for Rheumatic Diseases, Nara Medical University, Kashihara, Japan.
- 11 Department of Internal Medicine and Rheumatology, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan.
- 12 Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.
- 13 Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.
- 14 School of Medicine, Juntendo University, Tokyo, Japan.
- 15 Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan.
- 16 President, Okayama University, Okayama, Japan.
- 17 Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan.
- 18 Department of Internal Medicine, Kichijoji Asahi Hospital, Musashino, Japan.
- 19 Department of Rheumatology, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

【掲載誌】 Arthritis Research & Therapy

【掲載日】 2020年10月16日

【DOI】 doi.org/10.1186/s13075-020-02347-0

問合わせ先

【研究に関すること】

土屋 尚之 (つちや なおゆき)

筑波大学 医学医療系 分子遺伝疫学研究室 教授

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/community-med/publicmd/GE/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

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