

64 ゲノム多型の地域差に着目した疾患関連遺伝子の探索	今西 規
------------------------------------	-------------

【目的】日本人のゲノム多型には地域差があり、それが各種疾患の発症率の地域差に関連していると予想される。われわれはヒト白血球抗原である HLA 遺伝子群について都道府県単位での遺伝子頻度を推定したが、大きな地域差があることが明らかになり、これが自己免疫疾患等に関連する可能性が示唆された。網膜色素変性症 (retinitis pigmentosa) は網膜の視細胞が変性・消失することにより視力の低下や失明に至る指定難病で、原因解明と治療法の開発が期待されている。日本の 47 都道府県における HLA 遺伝子頻度の分布と、人口 10 万人あたりの網膜色素変性症の患者数を比較したところ、HLA-DRB1 遺伝子の DRB1*04:05 対立遺伝子の頻度が患者数と正の相関を示した。患者数の地理的分布は環境要因や HLA 以外の遺伝的要因などの影響を受けるため、相関だけでは立証したことにはならない。そこで、HLA 遺伝子が網膜色素変性症と関連するのかどうかを検証するために、実際の患者のゲノム DNA を使った研究を実施した。

【方法】互いに血縁関係のない網膜色素変性症患者 152 名のゲノム DNA を医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクより取得し、HLA 遺伝子のタイピングを行った。クラス I 遺伝子の HLA-A、B、C とクラス II 遺伝子の HLA-DRB1、DQB1、DPB1 の合計 6 座位を対象として、long PCR と次世代シーケンサー-MiSeq による塩基配列決定、さらに HLA 対立遺伝子の判定ソフト TypeStream Visual V2.1.0.40 により実施した。患者群における各遺伝子座の対立遺伝子頻度を推定し、これを健常群と比較して有意差があるものを探した。なお、本研究は東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (21R149)。

【結果】152 人の患者群における HLA 遺伝子の対立遺伝子頻度を計算し、健常人 (HC : healthy control) と比較した (下表)。その結果、健常人と患者群の間で頻度に有意差がある対立遺伝子が複数見出された。クラス I の HLA-A*02:10 対立遺伝子は患者群で高頻度に出現した (OR=3.70)。また、クラス II の HLA-DQB1*06:09 対立遺伝子も患者群で高頻度に出現した (OR=7.19)。このほか、患者群で有意に頻度が低い対立遺伝子も見出された。患者群で高頻度の対立遺伝子は網膜色素変性症に関連することが示唆され、逆に患者群で低頻度の対立遺伝子は疾患に抵抗性があると考えられる。また、当初より注目していた HLA-DRB1*04:05 についてはオッズ比が 0.75 となり、患者群では健常群よりも頻度が低く、地理的分布からの予想とは逆の結果となった。以上の結果から、網膜色素変性症には自己免疫疾患的な側面がある可能性が示唆された。一方で、地理的分布のみを参考にして疾患関連遺伝子を見つけることは困難であり、より強い証拠をそろえることが必要と考えられた。

有意差が認められた HLA 対立遺伝子

HLA-A 遺伝子

alleles	Patients		HC		OR	p
	allele	frequency	allele	frequency		
A*24:02	120	39.47	35191	36.63	1.14	0.3047
A*02:01	32	10.53	10759	11.20	0.94	0.7098
A*02:06	33	10.86	8700	9.06	1.23	0.2753
A*11:01	30	9.87	8679	9.03	1.11	0.6126
A*31:01	28	9.21	8501	8.85	1.05	0.8248
A*26:01	10	3.29	6997	7.28	0.43	0.0074
A*33:03	19	6.25	7415	7.72	0.80	0.3377
A*02:07	6	1.97	3184	3.31	0.59	0.1918
A*26:03	10	3.29	2281	2.37	1.40	0.2954
A*26:02	2	0.66	1752	1.82	0.36	0.1288
A*24:20	2	0.66	720	0.75	0.88	0.8532
A*02:10	5	1.64	434	0.45	3.70	0.0020
A*01:01	2	0.66	467	0.49	1.36	0.6668
A*03:01	3	0.99	423	0.44	2.26	0.1513
other	2	0.66	557	0.58		
total	304	100.00	96060	100.00		

HLA-DQB1 遺伝子

alleles	Patients		HC		OR	p
	allele	frequency	allele	frequency		
DQB1*06:01	73	24.01	571	19.10	1.34	0.0395
DQB1*03:03	49	16.12	465	15.55	1.04	0.7954
DQB1*04:01	31	10.20	386	12.91	0.77	0.1754
DQB1*03:01	31	10.20	342	11.44	0.88	0.5154
DQB1*03:02	25	8.22	287	9.60	0.84	0.4354
DQB1*06:02	27	8.88	214	7.16	1.26	0.2713
DQB1*05:01	15	4.93	197	6.59	0.74	0.2627
DQB1*06:04	6	1.97	155	5.18	0.37	0.0134
DQB1*04:02	8	2.63	126	4.21	0.61	0.1833
DQB1*05:03	12	3.95	118	3.95	1.00	0.9994
DQB1*05:02	11	3.62	79	2.64	1.38	0.3198
DQB1*06:03	4	1.32	18	0.60	2.20	0.1455
DQB1*06:09	12	3.95	17	0.57	7.19	0.0000
other	0	0.00	15	0.50		
total	304	100.00	2990	100.00		