

論文概要

○論文題目

呼吸機能及び閉塞性肺疾患に関する遺伝学的研究

○指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 檜澤伸之 教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学

専攻

(氏名)

山田 英恵

目 的：

喘息、COPD などの閉塞性肺疾患の病態において、気流閉塞の存在は重要な役割を果たしており、気流閉塞の背景に存在する多様な分子病態を理解することは、これらの閉塞性肺疾患の病態解明に繋がる。遺伝学的見地から喘息の分子病態にアプローチする研究は国内、国外を含め多数あるが、気流閉塞に関連した遺伝子と喘息との関連を調べた報告は少なく、本研究では呼吸機能及び閉塞性肺疾患に関する遺伝学的研究を実施した。

対象と方法：

研究 1)

非喘息健常者 967 名を対象とし 1 秒率、%1 秒量及び%努力性肺活量に対しゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) を実施 (480,026 SNP) した。そのデータを利用し制限付き最尤法 (REML) を利用した解析で呼吸機能検査値の遺伝率を Genome-wide complex trait analysis (GCTA®) で検討した。既報の GWAS 論文の中で、1 秒率の GWAS レベル ($P < 5 \times 10^{-8}$) で有意な関連が報告されている遺伝子の遺伝寄与率を求めた。

研究 2)

欧米の GWAS で 1 秒率と関連が報告された 24 遺伝子中 16 遺伝子が日本人非喘息健常者でも関連が示唆された ($P < 0.05$)。16 遺伝子の遺伝子型に基づき 1 秒率関連 Risk score (Genetic risk score : GRS) を算出した。GRS と 1 秒率 (健常者 $N=967$)、経年的 1 秒量低下 (健常者 $N=803$)、さらに独立した 2 つの cohort (筑波 cohort : 健常者 $N=1364$ 、喘息患者 $N=578$ 、北海道 cohort : 健常者 $N=692$ 、喘息患者 $N=350$) における喘息発症との関連を検討した。GRS の高い喘息患者の特徴を明らかにするため GRS、発症年齢、%1 秒量を用いて cluster 解析 (K-means 法) を行った。GRS に関連した分子 pathway を探索するため GRAIL®、Metacore® を用いた。

結 果：

研究 1)

日本人の呼吸機能低下に関連する遺伝子座を GWAS によって探索した。統計学的に GWAS レベルで有意な遺伝子座は同定できなかったが、GWAS に用いられる ゲノム網羅的な common SNP の情報を用いて計算された遺伝率は、GCTA で求めた各呼吸機能検査の遺伝率は %FVC 71.2%、%FEV1 51.9%、1 秒率 41.6% だった。これらは欧米の報告とも概ね一致した。既報の GWAS 論文の中で 1 秒率に関連のある 24 遺伝子から選ばれた SNP の寄与率は約 5-12% だった。

研究 2)

1 秒率低下遺伝リスクスコアが、喘息や COPD の発症と関連していた。クラスター解析によって 1 秒率低下遺伝リスクスコアは特に若年発症、アトピー、重度気流閉塞を特徴とする喘息の発症に関連している可能性が示された。

二つの Pathway 解析の結果からは EMT (上皮間葉転換) pathway が GRS 関連分子 pathway である可能性が示唆された。

考 察：

我々の日本人集団における GWAS では、ゲノムワイド有意水準で呼吸機能に関連する SNP を同定することはできなかったが、遺伝率の検討からは、呼吸機能の遺伝は複数の common SNP の相加的効果によって、ある程度説明できると考えられた。また、日本人以外の集団における GWASs で報告された呼吸機能関連遺伝子が、日本人においても一定の影響を持つことが示された。複数の遺伝子から構成される分子 pathway が呼吸機能の低下に一定の遺伝的な影響を与えており、これらの遺伝因子は喘息や COPD に対する疾患感受性を高めている可能性も考えられた。

16 個の SNP に基づいて計算された 1 秒率低下遺伝学的リスクスコア (GRS) と喘息との有意な関連は、呼吸機能の低下と関連する遺伝的感受性が喘息発症の遺伝的要因になり得ることを示唆した。日本人健常成人において 1 秒率低値と GRS との関連が認められたが、1 秒量の経年的変化との関連は認められなかった。このことより、これら 16 個の SNP (またはこれら 16 個の SNP の機能と関連した分子 pathway) は、成人後の呼吸機能の経年的変化よりも幼小児期の肺の成長または発達に関与している可能性が考えられた。

今回、GRS を構築するために使用された 16 の遺伝子が日本人以外の集団で行われた GWAS の結果に基づいて選択されているが、本研究の参加者は日本人であり、日本人の GWAS から選択された遺伝子に基づいて、今後、同様の解析を行うことにより、より有用な遺伝学的マーカーが得られる可能性も考えられる。GRS を使用した喘息患者のクラスタリングは、呼吸機能の低下に関連する遺伝的要因が特定の喘息 phenotype の発症に関与している可能性を示したが、健常人と喘息患者との GRS 値の違いが小さいことから、我々の結果が偶然に得られた可能性を考慮しなければならない。また、GRS が遺伝的バイオマーカーとして使用できるだけの臨床的に意味のある寄与度を有するかの確認も必要である。

結 論：

- 日本人における呼吸機能検査の遺伝率は約 50%前後であった。
- 1 秒率低下遺伝リスクスコアが、喘息や COPD の発症と関連していた。
- クラスター解析によって 1 秒率低下遺伝リスクスコアは特定の喘息(若年発症、アトピー、重度気流閉塞)の発症に関連している可能性が示された。