

「日本人原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子の同定」

1. 発表者：

中村 稔（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
肝臓病学講座 教授）

徳永 勝士（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学専攻分野 教授）

西田 奈央（独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター
上級研究員）

川嶋 実苗（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学専攻分野 特任助教）

2. 発表のポイント

- ◆ 成 果：日本人“原発性胆汁性肝硬変”の新たな感受性遺伝子を2つ同定した。
- ◆ 新規性：新規疾患感受性遺伝子座の同定により、日本人“原発性胆汁性肝硬変”の疾患発症機構の一端が遺伝子レベルで初めて明らかとなった。
- ◆ 社会的意義／将来の展望：
本研究成果を契機に、原発性胆汁性肝硬変の病因・病態解明がすすむだけでなく、根治的治療法の開発が可能となることが期待される。

3. 発表概要：

原発性胆汁性肝硬変とは、中高年女性に多い比較的まれな（患者総数は全国で約5－6万人と推定）原因不明の胆汁うっ滞性肝疾患であり、進行すると黄疸、肝不全となり肝移植以外に救命方法がない難病である。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授（長崎医療センター臨床研究センター客員研究員）の中村稔博士を代表とする全国規模の肝疾患共同研究グループと東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学教室 教授の徳永勝士博士らは、原発性胆汁性肝硬変患者1,500名と健常者1,200名のDNA検体を用いてゲノムワイド関連解析（注1）を行い、日本人原発性胆汁性肝硬変の発症に関わる遺伝子（疾患感受性遺伝子（注2））2つを世界で初めて同定した。同定された *TNFSF15*（注3）、*POU2AF1*（注4）と呼ばれる遺伝子は、Tリンパ球やBリンパ球などの免疫担当細胞の成熟や分化に重要な役割を果たしている遺伝子であり、これらの遺伝子の個人差（遺伝子多型（注5））が日本人の原発性胆汁性肝硬変発症に関わっていることが明らかになった。

今後はこれらの遺伝子産物を標的とした原発性胆汁性肝硬変の根治的治療法の開発が可能になるものと期待される。

4. 発表内容：

原性胆汁性肝硬変とは、中高年女性に多い比較的まれな（患者総数は全国で約5-6万人と推定）胆汁うっ滞性肝疾患であり、進行すると黄疸、肝不全となり肝移植以外に救命方法がない難病である。その原因としては自己免疫的機序により肝臓内の小型胆管が破壊されることが考えられているが、詳細については未だ不明であり、根治的治療法も開発されていない。家族集積性や双生児の研究から本疾患の発症には強い遺伝的素因（疾患感受性遺伝子）が関与することが示唆されていたが、今回我々が用いたものと同様の遺伝子解析手法（ゲノムワイド関連解析、GWAS）を用いて2009年に初めて欧米人ヨーロッパ系集団の原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子座が2か所同定された。その後、現在までに欧米人の疾患感受性遺伝子が21か所同定されているが、これらの遺伝子多型が集団差を超えて本疾患発症に共通であるか否かは疾患の発症機構の解明だけではなく、人類の進化と疾患との関連の解明のための人類遺伝学上の重要課題であった。特に日本人のような比較的遺伝的均質性の高い集団における疾患感受性遺伝子の同定は世界の注目するところであり、その解析が待たれていた。

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（長崎医療センター臨床研究センター客員研究員）の中村稔 教授と東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学教室の徳永勝士教授らの研究グループは、国立病院機構肝ネットワーク研究班（参加31施設）、厚生労働省難治性疾患克服研究事業“難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班（参加24施設）に登録された原発性胆汁性肝硬変患者1,500名と健常者1,200名のDNA検体を用いてゲノムワイド関連解析を行い、日本人原発性胆汁性肝硬変の発症に関わる疾患感受性遺伝子2つを初めて同定した。同定された遺伝子は *TNFSF15*、及び *POU2AF1* の2つで、Tリンパ球のTh1細胞への分化・成熟やBリンパ球の形質細胞への分化・成熟に必須の役割を果たしている遺伝子であった。

今回、これらの免疫応答に関与する遺伝子の個人差（遺伝子多型）が日本人の原発性胆汁性肝硬変の発症に関わっていることが明らかとなったが、これらの遺伝子はヨーロッパ系集団で報告された原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子とは異なっており、疾患感受性遺伝子には集団間の差があることも示された。しかし、これらの疾患感受性遺伝子の機能の比較検討により日本人 (*TNFSF15*, *POU2AF1*) と欧米人 (*IL12A*, *IL12RB2*, *STAT4*, *SPIB*) で同定された異なる疾患感受性遺伝子も、免疫応答においては同一のシグナル伝達系や同一のリンパ球の分化・成熟のパスウェイで作用していることが明らかとなり、集団間で疾患感受性遺伝子は異なっても原発性胆汁性肝硬変の疾患発症経路は共通であることが示唆された。また、*TNFSF15* はクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子であることが欧米人や日本人で既に報告されており、原発性胆汁性肝硬変発症と炎症性腸疾患の発症に共通した遺伝的素因が関与していることも明らかとなった。

今後は、これらの遺伝子産物を標的とした原発性胆汁性肝硬変の根治的治療法の開発を目指すとともに、解析対象者を増やすことにより、本疾患の治療反応性、進行や予後に関連した遺伝的素因の同定、さらには新たな日本人の疾患感受性遺伝子の同定を行うことで、原発性胆汁性肝硬変の発症・病態形成に関連した遺伝子構造の全貌を解明する必要がある。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「American Journal of Human Genetics」（2012 年 9 月 20 日オンライン版）
論文タイトル：Genome-wide association study identifies *TNFSF15* and *POU2AF1* as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis
著者：Minoru Nakamura, Nao Nishida, Minae Kawashima, et al.

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学専攻分野

徳永 勝士（とくなが かつし）教授

Tel: 03-5841-3692、FAX: 03-5802-2907、Email: tokunaga@m.u-tokyo.ac.jp

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻 肝臓病学講座

中村 稔（なかむら みのる）教授

Tel: 0957-52-3121、FAX: 0957-53-6675、Email: nakamuram@nmc.hosp.go.jp

7. 用語解説：

（注1）ゲノムワイド関連解析（GWAS: genome-wide association study）：

ゲノム全域に存在する多数の多型（一塩基多型: SNP）について、病気に罹患している集団と一般対照集団との間で頻度の違いを検定し、発症に関与する遺伝子や遺伝子多型を見出す解析方法のこと。2006年に数十万種のSNPを多数の検体について解析できるプラットフォームが市販されて以来、本手法により様々な疾患や形質に関連した遺伝子が次々と同定されてきている。

（注2）疾患感受性遺伝子：

ある疾患を発症しやすくなる方向に働く遺伝子のこと。多くの疾患は遺伝的素因に環境因子が加わって発症すると考えられているが、遺伝的素因は多くの場合、1個ではなく数十個の疾患感受性遺伝子の集まりで説明できると推定されている。

（注3）*TNFSF15*：

Tumor necrosis factor superfamily 15 の略。抗原提示細胞から分泌されるサイトカインで、T リンパ球の TH1 細胞への分化や上皮細胞のアポトーシスを誘導する。

(注4) *POU2AF1* :

Pou domain class II -association factor 1 の略。B リンパ球の形質細胞への分化・成熟のために必須の転写因子。

(注5) 遺伝子多型 :

遺伝子の塩基配列に見られる頻度の高い（ありふれた）個人差。代表的な例は ABO 式血液型遺伝子の多型。