



難治性血管炎における間質性肺疾患合併リスクと遺伝子多型との関連を同定

～膠原病における未解決治療ニーズの解決に向けて～

研究成果のポイント

1. 指定難病、抗好中球細胞質抗体関連血管炎に関連する一塩基多型^{注1}を新たに発見しました。
2. 上記血管炎における間質性肺疾患合併リスクには *MUC5B* 遺伝子多型が関連していることが分かりました。
3. 間質性肺疾患合併の分子機構の解明、診断・治療法の開発に結びつくことが期待されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 川崎綾助教、土屋尚之教授、難波菜摘（医療科学類生）、東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科 針谷正祥特任教授らの研究グループは、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)参加施設を中心とする多施設共同研究により、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎における間質性肺疾患合併に、mucin 5Bをコードする遺伝子(*MUC5B*)のプロモータ領域に位置する一塩基多型(SNP)rs35705950Tアリル^{注2}が関連することを見いだしました。

このSNPは、特発性肺線維症、関節リウマチにおけるILD合併との関連が報告されておりますが、ANCA関連血管炎における間質性肺疾患との関連の報告は本研究が初めてになります。

膠原病における間質性肺疾患は、予後に重要な影響を及ぼす難治病態であり、有効性の高い治療法が確立していません。本研究成果は、将来的に、間質性肺疾患合併の分子機構の解明、創薬の分子標的の同定、分子標的薬に対する薬剤応答性予測のためのバイオマーカーの開発に結びつくことが期待されます。

本研究の成果は、2019年2月15日（日本時間9時）付“Annals of the Rheumatic Diseases”にOnline First版が公開される予定です。

* 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（研究期間：平成30年度）」「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究（研究期間：平成27～29年度）」「ANCA関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究（研究期間：平成27～29年度）」の支援を受けて実施されました。

研究の背景

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)は、高齢者に多く、腎障害や間質性肺疾患、肺出血などを主な症状とする全身性小型血管炎で、指定難病です。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その特徴で、近年、患者数が増加しています。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)に分類されるほか、ANCAの種類により、MPO(myeloperoxidase)-ANCA陽性群(MPO-AAV)、PR3(proteinase 3)-ANCA陽性群(PR3-AAV)に分類されます。MPO-AAVには、MPAの大部分と、GPAとEGPAの一部が含まれます。

これまでに、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、日本人集団では、ヨーロッパ系集団と異なり、MPA、MPO-AAVが多くを占めること[1]、ヨーロッパ系集団と比較して、間質性肺疾患(ILD)の合併率が顕著に高いこと[2]、などの特徴が認められています。膠原病全般においてILD合併は予後に重大な影響を与える病態ですが、有効性の高い治療法が確立していないため、創薬の分子標的やバイオマーカーの同定が求められています。

最近、筑波大学グループが参加した国際共同研究により、関節リウマチにおけるILDの合併には、特発性肺線維症における疾患感受性遺伝子であり、肺における主要な分泌型ムチンであるmucin 5Bをコードする遺伝子でもある(*MUC5B*)のプロモータ領域に位置する一塩基多型(SNP) rs35705950のTアリルが関連することが報告されました[3]。

以上の背景に基づき、本研究では、日本人集団AAVにおけるILD合併に*MUC5B* rs35705950が関連するかどうかの解析を行いました。

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(JPVAS)」に参加する施設、東京医科歯科大学や国立病院機構相模原病院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474名のAAV患者さんと842名の健常対照者について、rs35705950の遺伝型(注2)を解析し、ILDの有無との関連を解析しました。

健常対照群におけるTアリル保有率は1.1%でしたが、ILD合併AAV群では4.3%と、統計学的に有意に増加していました(オッズ比 3.93、 $P=0.008$ 、FDR $Q=0.040$)。一方、ILD非合併AAV群では0.4%で、増加は認められず、このSNPがAAV自体に関連することは否定されました(図1)。AAV群のTアリル保有者は8名で、全例がMPO-ANCA陽性で、うち7名にILDの所見が観察されました。

以上の結果から、AAVのILD合併には、特発性肺線維症、関節リウマチにおけるILDに関連する*MUC5B*遺伝子プロモータ領域多型が関連することが、初めて明らかになりました。この一塩基多型(SNP)については、特発性肺線維症、関節リウマチにおけるILD合併との関連が報告されておりますが、ANCA関連血管炎における間質性肺疾患との関連の報告は本研究が初めてになります。

今後の展開

ILD 関連アリルには、肺における mucin 5B 産生亢進が見られることが示唆されていますが、これが ILD 発症に結びつく機序は未解明です。今後、この解明により、ILD の分子標的が見いだされることが期待されます。

また、このアリルは日本人集団における頻度がヨーロッパ系集団よりも顕著に低いことから、日本人集団において AAV の ILD 合併率が高い理由の説明にはなりません。今後も、他の ILD 合併関連遺伝子の探索を継続することが必要です。さらに、今回関連が検出された SNP や、今後見いだされる多型部位が、分子標的薬応答性予測マーカーとして、精密医療に応用しうる可能性も期待されます。

参考図

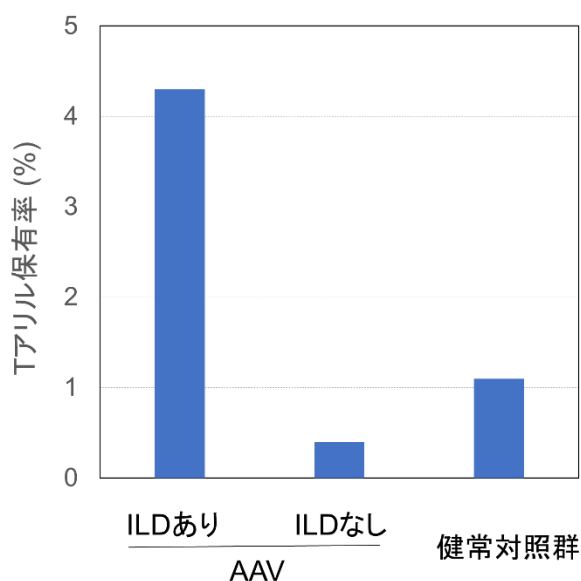


図1. 間質性肺疾患(ILD)合併および非合併 ANCA 関連血管炎(AAV)群および日本人健常対照群における *MUC5B* rs35705950T アリル保有率。T/T 遺伝型は患者群、対照群ともに検出されなかったため、T アリル保有率は T/G 遺伝型頻度に等しい。

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個所くらい、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。rs35705950にはGアリルとTアリルがあり、Tアリルが特発性肺線維症や関節リウマチ合併ILDに対するかかりやすさに関連するリスクアリルであることが先行研究で明らかになっています。

参考文献

- 1) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1916-20.
- 2) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R101.
- 3) 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 *MUC5B* Promoter Polymorphism with Interstitial Lung Disease in Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis.
(MPO-ANCA 関連血管における間質性肺疾患と *MUC5B* プロモータ多型の関連)
- 【著者名】 Natsumi Namba, Aya Kawasaki, Ken-ei Sada, Fumio Hirano, Shigeto Kobayashi, Hidehiro Yamada, Hiroshi Furukawa, Kota Shimada, Atsushi Hashimoto, Toshihiro Matsui, Kenji Nagasaka, Takahiko Sugihara, Aika Suzuki, Kunihiro Yamagata, Takayuki Sumida, Shigeto Tohma, Sakae Homma, Shoichi Ozaki, Hiroshi Hahimoto, Hirofumi Makino, Yoshihiro Arimura, Masayoshi Harigai, Naoyuki Tsuchiya, on behalf of Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).
- 【掲載誌】 *Annals of the Rheumatic Diseases*
doi:10.1136/annrheumdis-2018-214263