

学生優秀発表賞受賞者：藤井亮輔 演題番号 060

## 日本人集団での *Genome-wide association study* による 花粉症関連遺伝子型の同定

藤井 亮輔\*1§ 菱田 朝陽\*2 Wu Michael\*3 近藤 高明\*1

内藤 真理子\*2 服部 雄太\*2 中柄 昌弘\*4

遠藤 香\*5 栗木 清典\*5 若井 建志\*2

### I. 研究の概要

#### 【研究背景】

近年、世界中でアレルギー性鼻炎 (AR: allergic rhinitis) が一般的な疾患として認識され、とりわけ先進国では AR の罹患率が過去 20~30 年間で急増している。我が国でも、1998 年に 29.8% だった AR の罹患率は、2008 年に 39.4% に上昇している。花粉症を含むアレルギー性鼻炎のメカニズムを理解するためにゲノムワイド関連解析 (GWAS) が盛んに行われてきたが、これらはすべて白人集団における研究に限定されてきた。そのため、アジア人やアフリカ系アメリカ人のような異なる人種集団での研究の重要性が示唆されている。日本では候補遺伝子に絞った研究が数件報告されているが、ゲノムワイドに季節性アレルギー性鼻炎と関連する遺伝子を探索した研究はない。

#### 【目的】

日本人集団において花粉症と関連する一塩基多型 (SNP) を同定することを目的とした。また、花粉症の分子生物学的な背景も明らかにするために、遺伝子およびパスウェイレベルでの解析も実施し

た。

#### 【方法】

日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) 内の 2 地区の参加者を対象者とした。スクリーニング (探索研究) として大幸地区を、スクリーニング結果の確認 (検証研究) として静岡桜ヶ丘地区を対象とした。花粉症の表現型は、自記式質問票の結果をもとに評価した。遺伝子型の決定は理化学研究所多型解析技術チーム (久保充明リーダー) によって行われた。QC 後の解析対象者は 731 名 (探索研究) および 560 名 (検証研究) であり、対象 SNP は 570,398 SNPs であった。統計解析には PLINK (ver 1.07) と R (ver 3.3.1) を使用した。SNP レベル解析では、多変量ロジスティック回帰分析を実行した。SNP は相加的なモデルを仮定した下でコード化され、年齢や性別、上位 5 つの主成分とともに分析に用いられた。有意水準は  $5 \times 10^{-8}$  を “genome-wide significant” として、 $1 \times 10^{-4}$  を “suggestive significant” とした。遺伝子およびパスウェイレベル解析では SNP-set kernel association test を実施した。遺伝子レベルの SNP set は UCSC Genome Browser (GRCh37) database の情報に基づ

\*1 名古屋大学大学院 医学系研究科 医療技術学専攻 § r.fujii@nagoya-u.jp

\*2 同 予防医学、\*3 Public Health Science Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center

\*4 名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床支援センター、\*5 静岡県立大学大学院 生活健康科学研究科

いて形成した。同様にパスウェイレベルの SNP set は、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) Pathway Database に基づいて形成した。本研究では、KEGG のデータベース内で、花粉症と関連が見込まれる 10 個のパスウェイに絞って調査した。探索研究の  $P$  値は Benjamini-Hochberg 法を用いて、false discovery rate (FDR) を補正した  $Q$  値を求めた。FDR 補正後の有意水準は  $Q < 0.25$  とした。探索研究で有意水準を通過したものを検証研究では確認した。検証研究での  $P$  値は補正なしで用いた。

### 【結 果】

研究対象者の平均年齢は  $53.1 \pm 10.6$  歳(探索研究)、 $50.2 \pm 9.4$  (検証研究)であった。探索研究では男性が 30.4%を占めるのに対し、検証研究では 61.4%であった。SNP レベル解析では 4 SNP (rs11975199 と rs11979076, rs11979422, rs12669708) が suggestive significance level ( $P < 1.0 \times 10^{-4}$ ) に到達し、探索および検証研究のそれぞれ同方向の効果を示した。パスウェイレベル解析では、NOD-like receptor (NLR) signaling と tumor necrosis factor (TNF) signaling と関連を示した。さらに 2 つのパスウェイ内をさらに遺伝子レベル、SNP レベルと順に遡って解析すると、インターロイキン 1B (*IL-1B*) 中の 2 SNPs (rs1143633 と rs3917368) で有意な関連を示した。

### 【考察および結論】

本研究で同定した 2 番染色体上の *IL-1B* 領域にある 2 SNPs はどちらも連鎖不平衡にある SNP が *IL-1B* の分泌量や転写に関与することから関連を示したと考えられる。本研究の遺伝子およびパスウェイレベル解析は、花粉症の分子的なメカニズムを明らかにする一助となり得る。今後の研究では、機能的に花粉症と関連する変異や複数の花粉

症に対する shared loci を同定することを目指す。

## II. 受賞の感想

この度は、第 12 回日本臨床検査学教育学会学術大会にて学生優秀発表賞を頂き大変嬉しく思います。今回発表した研究成果は、共同演者の先生方に加えて事務員・技術補助員など J-MICC 研究(大幸地区および静岡桜ヶ丘地区)に携わっておられる皆様のご協力によるものであり、この場を借りて改めて感謝申し上げます。また、本演題につきまして格別のご指導賜りました菱田朝陽講師、日頃から自主性を重んじたご指導をして下さる近藤高明教授にも心から御礼申し上げます。

## II. 将来への抱負

ビッグデータの波は私の専門とする疫学分野にも打ち寄せており、大量のデータ演算処理の手技に精通している必要が生じてきました。今後も疫学的な知識や発想を磨くと同時に、隣接する他分野と連携を図ることで非感染性疾患の予防に貢献するエビデンスの創出を目指して取り組んでいきたいと思っております。

また、このようなトレンドは臨床検査技師の活躍する現場にも訪れるだろうと考えています。すなわち、疫学的・統計学的な視点を持った人材が必要になることを想定し、今後はそのような知識や技術を持つ人材の教育にも微力ながら貢献したいと考えています。

最後になりますが、私のモットーである「常に現状に満足せず、向上心を持って取り組む“常上心”」を胸に精進していきますので、今後とも先輩諸氏のご指導ご鞭撻賜りますよう宜しくお願い致します。