



Title	Elucidating genetic backgrounds of myasthenia gravis in Japanese by genome-wide association studies and multi-omics analyses of thymoma
Author(s)	上田, 洋行
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105692
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	上田 洋行
論文題名 Title	Elucidating genetic backgrounds of myasthenia gravis in Japanese by genome-wide association studies and multi-omics analyses of thymoma (ゲノムワイド関連解析と胸腺腫のマルチオミクス解析を用いた日本人集団における重症筋無力症の遺伝的背景の解明)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 重症筋無力症 (MG) は神経筋接合部に対する自己抗体により神経筋接合部の刺激伝達が障害される自己免疫疾患である。MGの発症には遺伝的要因と環境的要因の両方が関与していると考えられている。遺伝的要因を明らかにするためにゲノムワイド関連解析 (GWAS) を含めた種々の解析が実施されてきたが、いずれもヨーロッパ系祖先を対象としている。またMGは病型によって臨床の特徴が大きく異なるが、既報では病型ごとの解析は行われていない。そこで、日本人のMG発症の遺伝的背景および病型ごとの遺伝的背景の特徴を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 方法：1,434例の重症筋無力症 (MG) 患者および42,913例の対照群からなる日本人集団を対象にGWASを実施し、さらに疾患サブタイプによる層別化GWASを実施した。また主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域についてファインマッピングを行った。MGリスクに関連する <i>TERT</i> 遺伝子領域のリードバリエーションについては、治療反応性との関連解析を行い、バイオバンク (バイオバンクジャパン、東北メディカル・メガバンク) の表現型データを用いて125疾患・75量の形質に対するフェノムワイド関連解析 (PheWAS) を実施した。また、胸腺腫検体のシングルセルRNA-seq、病理組織標本の免疫染色、全長RNAシーケンスにより、 <i>TERT</i> の細胞種特異的かつアレル特異的な発現を評価した。 結果：GWAS により新規関連領域として <i>TERT</i> 遺伝子座 (odds ratio [OR] =1.31, $P=1.7\times10^{-10}$) を同定した。 <i>TERT</i> は特に全身型MG (gMG ; OR=1.38, $P=1.6\times10^{-12}$)、抗AChR抗体陽性MG (g-AChR-Ab (+) MG ; OR=1.49, $P=2.1\times10^{-15}$)、および胸腺腫合併MG (g-TAMG; OR=1.92, $P=1.1\times10^{-15}$) でより強い関連を示した。MHCファインマッピングでは、g-LOMGで <i>HLA-DRB1</i> 、g-EOMGで <i>HLA-A</i> と最も強い関連を示した。 <i>TERT</i> におけるMG発症のリスクアレル rs2736099-A は、特定の病型 (g-AChR-Ab (+) MGおよび g-EOMG) において治療反応不良と関連した ($P<0.0042$)。PheWAS では肺癌、血液学的形質、テロメア長との多面的な関連を認めた。シングルセルRNA-seqおよび病理組織標本の免疫染色により、胸腺腫内の未熟リンパ球における <i>TERT</i> の細胞特異的な発現が確認された。全長RNAシーケンスでは、rs2736099-A が <i>TERT</i> の発現をアレル特異的に低下させることが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 今回の解析により、MGの病型ごとに疾患リスクが規定されることが明らかとなった。 <i>TERT</i> は遺伝学的、臨床学的、生物学的にMGに関与しており、リスクアレルは胸腺腫における <i>TERT</i> の発現を低下させていた。ClassIおよびClassIIのHLA遺伝子は、抗AChR抗体陽性かつ胸腺腫非合併MGのリスクに寄与していた。これらの病型特異的な遺伝的背景の同定は、今後のMGの治療戦略の構築および予後予測の精度向上につながると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 上田 洋行				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下村 昭一郎	署名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史	署名
	副 査	大阪大学教授	藤本 通子	署名

論文審査の結果の要旨

日本人の重症筋無力症（MG）発症の遺伝的背景の特徴を明らかにすることを目的としてゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、新規関連領域として *TERT* 遺伝子座を同定し、特に胸腺腫合併MGにおいて最も強い関連を示した。一方で胸腺腫非合併の抗AChR抗体陽性群ではHLAとの関連を示した。*TERT* におけるMG発症のリスクアレルは、特定の病型（g-AChR-Ab (+) MGおよび g-EOMG）において治療反応不良と関連した。シングルセルRNA-seqおよび病理組織標本の免疫染色により、胸腺腫内の未熟リンパ球における *TERT* の細胞特異的な発現が確認され、全長RNAシーケンスにより、リスクアレルが *TERT* の発現をアレル特異的に低下させることが示唆された。以上より、MGの病型ごとに疾患リスクが規定されること、*TERT* が遺伝学的、臨床学的、生物学的にMGに関与していることが示唆された。これらは今後のMGの治療戦略および予後予測の発展につながると考えられ、博士（医学）の学位授与に値する。