The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Next-generation sequencing identifies contribution of both class Ⅰ and Ⅱ HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese
Author(s)	小河, 浩太郎
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76431
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

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	小河　浩太郎
論文題名 Title	Next-generation sequencing identifies contribution of both class Ⅰ and Ⅱ HLA genes on susceptibility of multiple sclerosis in Japanese (次世代シークエンサーを用いたHLA全領域解析によって日本人における多発性硬化症においてクラスⅠ、クラスⅡのHLA遺伝子が共に罹患しやすさに影響を与えていることが判明した)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

多発性硬化症および視神経脊髄炎はMHC領域との強い関連が知られている。欧米人においては10万人規模の多発性硬化症のゲノムワイド関連解析が施行され、200以上の関連領域が同定されている。MHC領域はその中でも最も多発性硬化症の発症との関連が強いことが示されている。日本人においては欧米人で報告されている*HLA-DRB1*、*HLA-DPB1*について解析が施行され、多発性硬化症におけるHLA-DRB1*15:01、HLA-DRB1*04:05や視神経脊髄炎におけるHLA-DRB1*09:01などの疾患感受性アレルが報告されている。今日では30を超えるHLA遺伝子が同定されているが、そのうちの多くの遺伝子に関しては多発性硬化症、視神経脊髄炎の関連についての検討がなされていない。我々は今回大阪府内の３施設の多発性硬化症患者、視神経脊髄炎患者の協力を得て次世代シークエンサーを用いたMHC全領域解析を行うことで疾患罹患に関連するHLAアレルの網羅的同定を行い、日本人におけるMHC領域と罹患の関連について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

大阪府内の３施設において多発性硬化症患者45名、視神経脊髄炎患者31名から書面での同意を得てDNAを採取し、次世代シークエンサーを用いてMHC領域のターゲットシークエンスを施行した。コントロールとして国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所から供与された日本人健常者429名のDNAを用いてシークエンスを行った。シークエンス後Omixon HLA Typingシステムを用いて次世代シークエンサーでのシークエンス結果からのHLAアレルの同定を行った。ロジスティック回帰分析、フィッシャー検定を用いて多発性硬化症群とコントロール群、視神経脊髄炎群とコントロール群の関連解析を実施した。関連解析の結果多発性硬化症に関しては欧米人で報告されているHLA-DRB1*15:01で最も強い関連($P = 2.1\times10^{-5}$; odds ratio[OR] = 3.44)を示した。コンディショナル解析の結果、MHC class Ⅰ 領域のHLA遺伝子である*HLA-B*に新規関連アレルを２つ認めた。(HLA-B*15:01, HLA-B*39:01($P < 8.3\times10^{-4}$))　本解析の結果、MHC classⅠ領域の多発性硬化症との関連が日本人において初めて示された。HLA領域のアミノ酸多型の関連解析を実施したところHLA-DQβ1のposition 9に最も強い関連を示す領域を認めた。($P = 3.7\times10^{-8}$; odds ratio [OR] = 3.48) 視神経脊髄炎に関してもHLAアレルの関連解析を施行したところHLA-DQA1*05:03が有意な関連($P = 1.5\times10^{-4}$; odds ratio[OR] = 6.96)を示した。視神経脊髄炎についてアミノ酸多型の関連解析を施行したが有意な関連を示す多型は認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

多発性硬化症、視神経脊髄炎において次世代シークエンサーを用いたHLA解析を実施したことで日本人における新規疾患感受性アレルの同定に成功した。これまで日本における多発性硬化症の研究においてはMHC classⅡ領域のHLA遺伝子の関連の報告が中心であったが、今回の解析結果からMHC classⅠ領域のHLA遺伝子の関連が示唆された。また視神経脊髄炎に関しては新規感受性アレルであるHLA-DQA1*05:03を同定した。欧米人でも*HLA-DQA1*と視神経脊髄炎発症との関連がゲノムワイド関連解析で報告されており、今回の研究は人種を超えて同遺伝子が疾患発症に関連することを示す結果となった。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）小河　浩太郎

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	望月秀樹
	副　査	大阪大学教授（寄附講座）	永井義隆
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷淳

論文審査の結果の要旨

申請者は日本人における多発性硬化症、視神経脊髄炎患者におけるMHC領域の関連についてのゲノム解析を実施した。本研究では次世代シークエンサーを用いることでこれまで日本人では実施されていなかったHLA全領域解析を行うことに成功した。多発性硬化症においては新規疾患感受性アレルであるHLA-B*15:01,HLA-B*39:01を同定し、日本人の多発性硬化症においてこれまで報告されていたMHCクラスⅡ領域に加えてクラスⅠ領域の関連が存在することを示した。また視神経脊髄炎においては新規疾患感受性アレルであるHLA-DQA1*05:03を同定した。欧米人におけるゲノムワイド関連解析においても*HLA-DQA1*遺伝子のHLAアレルと視神経脊髄炎の関連が報告されており、人種を超えて共通したリスク因子となることを世界で初めて示した。本研究は日本人におけるHLA遺伝子と多発性硬化症、視神経脊髄炎の関連を網羅的に解析することで新規の疾患リスク因子を同定した点で新規性があり、学位の授与に値すると考えられる。