



Title	Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component
Author(s)	白井, 雄也
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/92039">https://hdl.handle.net/11094/92039</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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	白井 雄也
論文題名 Title	Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component (自己免疫・アレルギー疾患を横断的に検討した多形質ゲノムワイド関連解析)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>自己免疫疾患とアレルギー疾患は一般的に異なる疾患群と見なされるが、アレルギー疾患の存在により自己免疫疾患の発症リスクが増加することが知られており、両者の間には部分的に共通した病態が存在すると考えられている。本研究では、日本人集団と欧米人集団のバイオバンクリソースを活用して自己免疫疾患とアレルギー疾患を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析（GWAS）を行うことで、2つの疾患群の遺伝的共通点や違いを明らかにすることを試みた。</p> <p>〔方法(Methods)〕</p> <p>バイオバンク・ジャパン（日本）・UKバイオバンク（英国）などにより収集された計84万人のヒトゲノム情報の解析を施行した。解析対象には、両バイオバンクで共通して登録されていた自己免疫疾患（関節リウマチ、バセドウ病、Ⅰ型糖尿病）とアレルギー疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症）を含み、追認解析には全身性エリテマトーデスや乾癬も対象とした。最初に各疾患のGWASを行い、得られた統計量を活用することで、疾患間の遺伝的相関を評価した。各疾患GWASのメタ解析を行うことで、複数の疾患に共通してリスクとなる遺伝子多型の探索を試みた。同定した遺伝子多型に関しては、既存のデータベースを活用し、周囲の遺伝子発現に与える影響を調査した。</p> <p>〔結果(Results)〕</p> <p>自己免疫疾患とアレルギー疾患はゲノム情報からも2群に分類することが可能であり、その違いは、「自己免疫疾患においては疾患リスクがHLA遺伝子領域に集中していること」、「アレルギー疾患においては疾患リスクがサイトカイン遺伝子領域に偏ってゲノム上に散在していること」に起因していた。一方、関節リウマチと喘息のように疾患カテゴリーを超えた正の遺伝的相関が存在することも確認した。複数形質のGWASメタ解析を行うことにより、自己免疫・アレルギー疾患に共通して影響を与える遺伝子多型を新規に4カ所同定した。その中には、東アジア人集団において特異的に観測されるG3BP1領域の遺伝子多型や、多様な集団間で共通した効果を示すPOU2AF1領域の遺伝子多型などが認められた。G3BP1はⅠ型インターフェロンの発現に関わる遺伝子であり、POU2AF1はB細胞において抗体産生に関わる遺伝子である。今回同定した遺伝子多型の有無はこれらの遺伝子発現量の変化と関連していたことから、遺伝子多型が遺伝子発現の制御を介して免疫関連疾患のリスクに影響する可能性を示した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>複数の免疫関連疾患を対象に横断的な大規模ゲノム解析を計84万人に対して実施することで、自己免疫疾患とアレルギー疾患の遺伝的背景の違いを確認すると共に、両者で共通している遺伝的要因の新規同定に成功した。本研究結果は、免疫システムの異常とヒトゲノムの関連の解明に寄与し、疾患間で共通する遺伝子は免疫系を制御する鍵遺伝子として、マルチターゲットの創薬標的となる可能性が期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		白井 雄也	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	熊 御 淳
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康
	副 査	大阪大学特任教授	檜 崎 雅 司

論文審査の結果の要旨

自己免疫疾患とアレルギー疾患は異なる疾患群である一方、観察研究では両者が合併しやすいことが示唆されている。本研究では、国際バイオバンクデータを対象にゲノムワイド関連解析（GWAS）を行うことで、両者の遺伝的共通点や違いを探索した。自己免疫疾患とアレルギー疾患はゲノムデータから大分することが可能であり、自己免疫疾患の遺伝的リスクがHLA領域に集中している一方、アレルギー疾患はサイトカイン遺伝子領域を中心に遺伝的リスクが分散していた。一方、遺伝子多型レベルで解析を行ったところ、自己免疫・アレルギー疾患に共通してリスクとなる多型を新規に4カ所同定した。これらの多型には集団特異的な効果や集団間で共通した効果があり、様々な免疫システムに関わる遺伝子の発現量を変化させることが疾患リスクに関わることを示した。遺伝学的研究から、免疫疾患の病態解明や創薬・ドラッグリポジショニングに応用することが期待される研究であり、本論文は学位の授与に値すると思われる。