OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Genome-wide association study identified an immunologically important locus associated with neuromyelitis optica spectrum disorder in the Japanese population
Author(s)	矢田, 知大
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96294
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	矢田　知大
論文題名 Title	Genome-wide association study identified an immunologically important locus associated with neuromyelitis optica spectrum disorder in the Japanese population（日本人集団における視神経脊髄炎関連疾患のゲノムワイド関連解析による免疫学的に重要な遺伝子座の同定）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)は中枢神経系が障害される自己免疫疾患である。抗アクアポリン4(AQP4)抗体によるアストロサイト障害が病態に関連することが報告されているが、有病率の少なさから大規模な遺伝的研究は進んでいない。過去に実施されたNMOSDのゲノムワイド関連解析(GWAS)ではヒト白血球抗原(HLA)領域における関連が報告されているが、HLA領域以外では疾患感受性に関連する遺伝子座は報告されていない。本研究では日本人のNMOSD症例を対象として既報を超える症例数でのGWASを実施し、NMOSDの発症に関連する新規の変異を探索することを目標とした。また、GWASによって得られたゲノム情報をシングルセルRNA-seq(scRNA-seq)によって得られた遺伝子発現情報と統合することで、細胞種ごとの遺伝的な関連を評価した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

国内の関連施設でDNAを収集したNMOSD患者225名と、BioBank Japanから選定した自己免疫疾患既往のない対照群50,484名を用いてゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、HLA領域に加えて、6番染色体長腕の*CCR6*遺伝子の上流に位置するrs12193698変異で有意な関連が見られた。同変異はエンハンサー領域の近傍に位置し、既報ではCCR6の発現への影響が確認されていた。東アジア人で過去に実施された他の自己免疫疾患（関節リウマチ、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス）の結果と今回のNMOSD GWASの結果を比較したところ、リスク変異の影響は正の相関を示した。

次に大阪大学医学部附属病院で採取したNMOSD患者25名と健常者101名のPBMC(計1,004,361細胞)を用いてscRNA-seqを実施し、NMOSD GWASの結果と統合して解析を行った。ゲノムワイドな評価ではB細胞や樹状細胞などのclassⅡHLAによる抗原提示を行う細胞でNMOSDとの関連が強かった。GWASでNMOSDとの関連が示されたCCR6はCD4陽性メモリーT細胞や制御性T細胞、MAIT細胞、ナイーヴB細胞、メモリーB細胞で高発現していた。これらの細胞種において、GWASで検出したrs12193698のリスクアレルが*CCR6*の発現量を変動させるexpression quantitative trait loci(eQTL)効果を持つか評価した。その結果、ナイーヴB細胞とメモリーB細胞、MAIT細胞ではNMOSD群と健常者群の両方でeQTL効果が見られたが、CD4陽性メモリーT細胞と制御性T細胞ではNMOSD群のみでeQTL効果が見られた。

〔総　括(Conclusion)〕

日本人集団のNMOSD GWASを実施し、HLA領域外に新規の関連変異を同定した。関連が示されたCCR6は炎症細胞の遊走に関連しており、CCR6を高発現するTh17細胞はNMOSDにおける中枢神経の炎症を惹起することが報告されている。scRNA-seqを用いた解析で関連変異のリスクアレルがCD4陽性メモリーT細胞細胞を含むT細胞のサブグループで疾患特異的なeQTL効果を呈したことは、この変異がTh17を介してNMOSDの病態へ関与していることを示唆する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　矢田 知大

論文審査担当者	（職）	氏名	
主　査	大阪大学教授	山下 俊英	印
副　査	大阪大学教授	服部 聡	印
副　査	大阪大学教授	曽島 毅彦	印

論文審査の結果の要旨

視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)患者225名と、自己免疫疾患既往のない対照群50,484名を用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)により、既報にあるようなHLA領域に加えて、6番染色体長腕の*CCR6*遺伝子の上流に有意な関連遺伝子座を同定した。このNMOSD GWASの結果は東アジア人で過去に実施された他の自己免疫疾患（関節リウマチ、原発性胆汁性肝硬変、全身性エリテマトーデス）のGWASの結果と正の相関を示した。また、NMOSD患者25名と健常者101名の末梢血単核細胞を用いたシングルセルRNA-seqとGWASの結果を用いた統合解析では、B細胞や樹状細胞などのclass II HLAによる抗原提示を行う細胞でNMOSDとの関連が強かった。*CCR6*を高発現する細胞種において、GWASで検出した関連変異のリスクアレルが*CCR6*の発現量を変動させるexpression quantitative trait loci(eQTL)効果を持つか評価したところ、CD4陽性メモリーT細胞と制御性T細胞でNMOSD群に特異的なeQTL効果が見られた。本論文はこれまでに知られていなかったNMOSDの遺伝的背景の一部を明らかにすることで病態解明に寄与するものであり、学位の授与に値すると考えられる。