

パスウェイバーデン解析に基づく 多発性硬化症リスク遺伝子の疾患多様性への寄与機構の解明



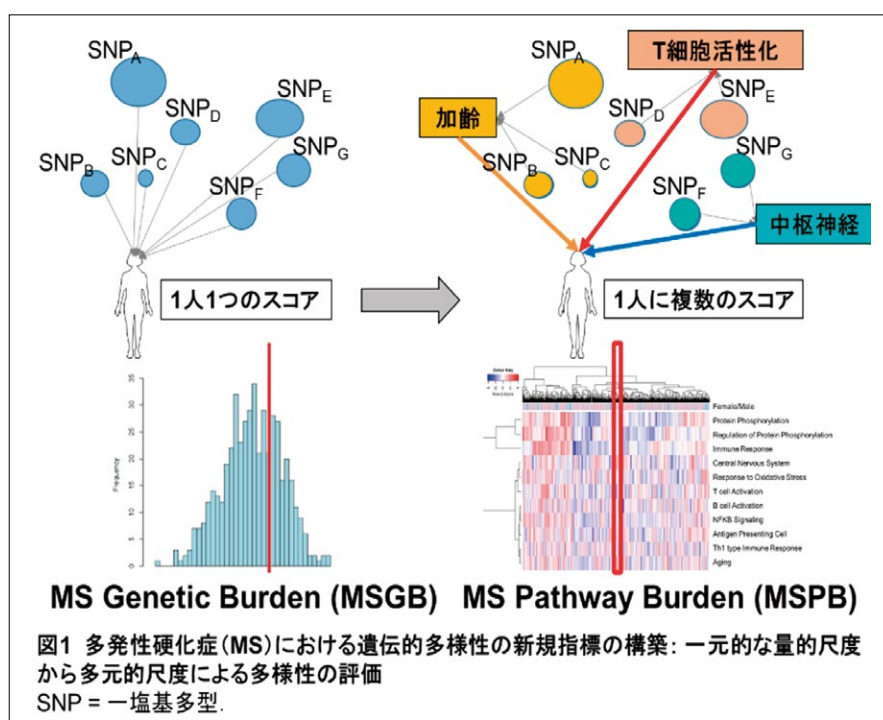
九州大学大学院医学研究院脳神経治療学 准教授 磯部 紀子

研究背景・目的

多発性硬化症（Multiple Sclerosis; MS）は、代表的な中枢神経脱髄性疾患である。再発を反復し急速に悪化する早期重症型から長年進行しない良性型まで多様性に富む。しかし、その機序機序や疾患の多様性を生み出す機構については解明されていない。他方、大規模全ゲノム関連解析により同定された多数のMSリスク遺伝子アリルにも多様性と人種差が存在する。申請者は、これまで、MSの遺伝リスクの集積が発症の若齢化や灰白質萎縮に寄与すること、人種により異なる遺伝的要因が疾患リスクに関わっていることを報告してきた。本研究では、遺伝子の機能分類に基いた作用経路ごとのリスク遺伝子の集積度を算出するパスウェイバーデン解析法を新たに開発し、MSの臨床像の多様性への寄与機構を解明する。

方 法

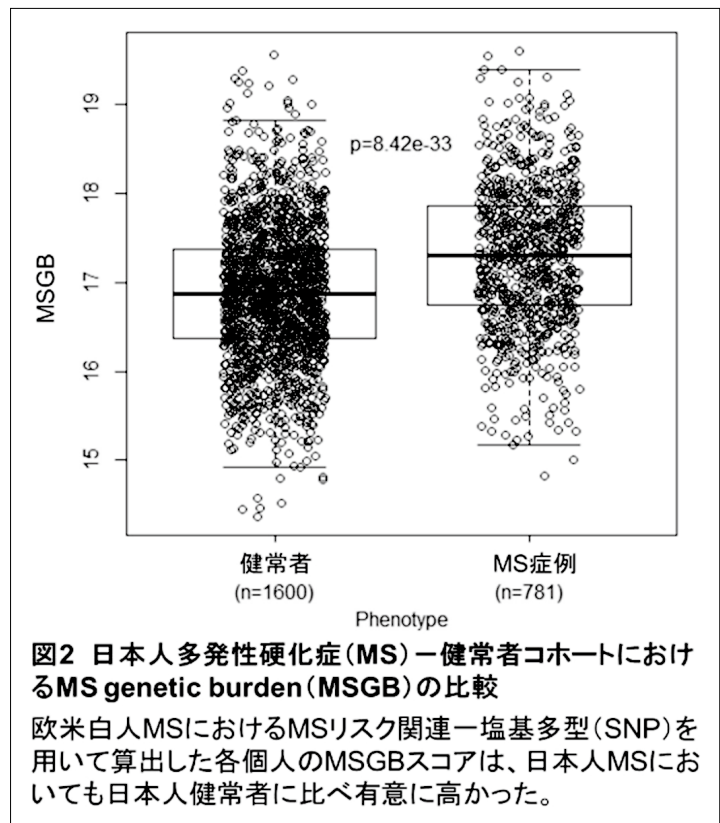
全ゲノムにわたる一塩基多型のジェノタイピングを終了しているJapan MS Genetic Consortiumの約800例の日本人MS患者-健常者コホートと、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）における630例の白人MS患者コホートデータ約600例の米国白人MS患者コホートを対象とした。日本人コホートについては、国際MS遺伝子解析コンソーシアムの欧米白人MSを中心とする最新の研究において同定された200個の非主要組織適合複合体（MHC）領域の発症リスク関連一塩基多型（SNP）のうち、利用可能なSNPのリスクオッズ比、リスクアリル数を用い、各個人が有する遺伝的MS発症リスクの指標である、MS Genetic Burden（MSPB）を算出した。欧米白人コホートでは、MSの病態への寄与が示唆され、本研究で注目する12個のGene Ontology（遺伝



子機能分類)を決定し、各MS患者に対し、遺伝子機能分類ごとにMSパスウェイバーデン(MSPB)を計算した。MSPBと様々な臨床・画像パラメーターとの関連を統計学的に解析し、MSの臨床的多様性がどのような機能的パスウェイを通じて生み出されているのか同定した(図1)。

結果と考察

日本人MS-健常者コホートデータにおいて、200個の非MHC領域の欧米白人MSリスク関連SNPのうち、連鎖不平衡にあるSNPも含め、合計166個のSNPデータが利用可能であった。これら166個のSNPを基に、MSGBスコアを算出したところ、欧米白人の場合と同様に、日本人MSにおいても、日本人健常者と比べ有意に高いMSGBスコアを有していた(図2)。欧米白人MS-健常者コホートを用い、12種類のMSPBについて、各MSPBスコアと臨床的・画像的パラメーターとの関連を解析したところ、加齢に関わるMSPBが高い程、MSの発症が早く、NFkBシグナリングに関わるMSPBが高い程、頭部MRIにおける皮質下灰白質容積が小さいことが、統計学的有意差を持って示された。これにより、加齢を加速する遺伝的要因が発症時期を早め、NFkBシグナリングの遺伝的負荷量が脳の大脳の特定の領域における萎縮度に関与していることが明らかとなった。



結 論

本研究により、MSにおける疾患感受性遺伝子の多様性と疾患表現型の多様性との関連性を明らかにできた。

謝 辞

最後になりましたが、本研究に多大なるご支援を頂きました、難病医学研究財団の皆様、さらに、財団へご寄付くださいました方々に心よりお礼申し上げます。今後、難病の克服に向け、より一層研究に励んで参ります。