

2021年11月15日

報道機関 各位

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
東北大学大学院医学系研究科

## 呼吸器疾患に関連する遺伝子座を同定 ～慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息の病因解明へ～

### 【発表のポイント】

- ・ コホート調査参加者 2 万人のゲノム解析から、日本人の気流閉塞に強く関連する遺伝子座と、成人の 2 型気道炎症の指標である呼気一酸化窒素濃度 (FeNO)<sup>\*1</sup> に関連する 3 つの遺伝子座を同定しました。
- ・ 気流閉塞の遺伝的背景のプロファイルに日本人特有の傾向があることが判明しました。
- ・ 成人における 2 型気道炎症の指標である呼気中一酸化窒素濃度の遺伝的背景を解析した世界で初めての大規模な解析成果です。

### 【概要】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などの呼吸器疾患は主要な死因となっており、世界的にも公衆衛生上の重要な課題となっています。東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野の山田充啓講師、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) の元池育子准教授、小島要講師らのグループは、COPD を含む呼吸器疾患と深く関わる遺伝的バリエーションを同定しました。

呼吸器系の状態は、呼吸機能検査を通して評価できますが、2 型気道炎症は呼吸機能に影響を及ぼすため、解析の際、この炎症の指標 (FeNO) で調整することで、より精緻な呼吸機能の遺伝的背景解析が可能になると考えられます。本研究では東北メディカル・メガバンク計画が推進するコホート調査の参加者のうち、呼吸機能検査を行った約 2 万人を対象として、呼吸機能指標に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS)<sup>\*2</sup> を行いました。その結果、日本人の気流閉塞 (1 秒率) に関して、FeNO による調整効果は軽微であるものの、関連する遺伝子座のプロファイルは欧米人主体の結果と異なることが明らかになりました。また、2 型気道炎症の指標である FeNO についても解析を実施し、関連する 3 つの遺伝子座を成人集団で初めて同定しました。

研究成果は、2021 年 11 月 15 日、Communications Biology (電子版) に掲載されます。

## 【研究内容】

COPD などの呼吸器疾患は主要な死因となっており、世界的にも公衆衛生上の重要な課題となっています。呼吸機能検査により測定される、呼気 1 秒量( $FEV_1^{*3}$ )や  $FEV_1$  と努力性肺活量の比 ( $FEV_1/FVC^{*4}$ ) などの呼吸機能指標は、呼吸機能を評価する身体学的バイオマーカーです。呼吸機能指標は生命予後予測因子の一つであり、また、COPD を含む呼吸器疾患の診断と病状の評価に用いられています。COPD は呼吸器疾患の中でも、死亡者数の多い重要な疾患です。COPD の発病原因として、喫煙が最も重要な原因とされていますが、同じ喫煙状態でも COPD を発病する人とならない人がいるなど、遺伝的要因も大きく COPD の発病に影響している可能性が示唆されています。

これまでに世界中で多施設共同の GWAS が実施されており、呼吸機能指標や COPD 発病リスクに有意な関連を示す遺伝子座が同定されてきています。しかしながら、日本を含む東アジアの COPD 患者の臨床的特徴は欧米とは異なっているにもかかわらず、東アジア・日本人に特徴的な遺伝的背景の知見は不十分でした。また、呼気中の一酸化窒素濃度は、2 型気道炎症の重要な指標と考えられていますが、その遺伝的背景について、成人集団における大規模な解析は世界でも行われておりませんでした。

東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野の山田充啓講師、ToMMo の木下賢吾教授らのグループは、COPD を含む呼吸器疾患と深く関わる遺伝的バリエーションを同定するため、日本人成人集団における GWAS を実施しました。呼吸器系の状態は、呼吸機能検査を通して評価できますが、2 型気道炎症は呼吸機能に影響を及ぼすため、炎症の指標(呼気一酸化窒素( $FeNO$ ))で調整することで、より精緻な呼吸機能の遺伝的背景解析が可能になると考えられることから、その検討もあわせて行いました。本研究では東北メディカル・メガバンク計画が推進するコホート調査の参加者のうち、肺機能検査について計測を行った約 1 万 4 千人の地域住民コホート、および約 6 千人弱の三世代コホートを対象として、 $FEV_1$  や  $FEV_1/FVC$ 、および  $FeNO$  値を対象に GWAS を行いました。

その結果、 $RNF5/AGER$  遺伝子座 ( $AGER$  rs2070600 SNP<sup>\*5</sup> を含む) が、 $FEV_1/FVC$  と最も有意に関連しており、さらに、ToMMo の公開しているゲノムリファレンスパネル<sup>\*6</sup>を介して  $AGER$  の他の 3 つの希少なミスセンス変異<sup>\*7</sup>も同定されました。今回の解析にて指摘された  $FEV_1/FVC$  と関連する遺伝子座群は、これまでの欧米主体の解析とは異なるプロファイルを示しており、気流閉塞の遺伝的背景のプロファイルには日本人特有のものがあることがわかりました。これに加えて今回、呼吸機能の GWAS において、 $FeNO$  による調整効果についても解析し、影響は軽微であることが判明しました。本研究ではさらに、 $FeNO$  について、世界でも最大の成人対象大規模

GWAS も実施し、3 つの遺伝子 (*NOS2*, *SPSB2*, *RIPOR2*) を FeNO 関連遺伝子として同定しました。また、公共 GWAS リソースを用いた統合解析により、FeNO とアレルギー疾患、およびそのバイオマーカーである血中好酸球数には共通の遺伝的背景が存在することがわかりました。

本研究では、日本人の気流閉塞に強く関連する遺伝子座と、成人の 2 型気道炎症の指標である FeNO に関連する 3 つの遺伝子座を同定しました。本研究は、COPD や気管支喘息を含む呼吸器疾患の発症メカニズムの理解につながるものです。今後研究を進めることで、本研究で同定された遺伝子やその変異の病態における役割が明らかになり、さらには新規の治療標的分子の探索につながると考えられます。

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) による東北メディカル・メガバンク計画および、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (先端ゲノム研究開発 GRIFIN) の支援を、また一部は創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援を受けて行われました。

#### 【書誌情報】

タイトル: “Genetic loci for lung function in Japanese adults with adjustment for exhaled nitric oxide levels as airway inflammation indicator”

著者名: Mitsuhiro Yamada, Ikuko N. Motoike, Kaname Kojima, Nobuo Fuse, Atsushi Hozawa, Shinichi Kuriyama, Fumiki Katsuoka, Shu Tadaka, Matsuyuki Shirota, Miyuki Sakurai, Tomohiro Nakamura, Yohei Hamanaka, Kichiya Suzuki, Junichi Sugawara, Soichi Ogishima, Akira Uruno, Eiichi N. Kodama, Naoya Fujino, Tadahisa Numakura, Tomohiro Ichikawa, Ayumi Mitsune, Takashi Ohe, Kengo Kinoshita, Masakazu Ichinose, Hisatoshi Sugiura and Masayuki Yamamoto

掲載誌: Communications Biology

掲載日: 15th November 2021

DOI: 10.1038/s42003-021-02813-8.

#### 【用語説明】

- \*1 呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) : 呼気に含まれる一酸化窒素 (NO) 濃度。気道における 2 型気道炎症の重要な指標とされ、気管支喘息の診断、管理目的に臨床現場で汎用されている。
- \*2 ゲノムワイド関連研究 (GWAS) : SNP (後述) を主としたヒトゲノムの全体をほぼカバーする数百万から数千万の変異情報について、形質 (今回は呼吸機能指標と FeNO) と合わせて統計学的な処理を行うことで遺伝子と形質の関連性を調べる遺伝解析手法。

- \*3 FEV<sub>1</sub> : 1 秒量 努力性肺活量測定において、最初の 1 秒間に呼出される空気量。
- \*4 FEV<sub>1</sub>/FVC : 1 秒率 最大量の吸入を行った後に、強制的に呼出した空気の最大量を努力性肺活量(FVC)と呼び、努力性肺活量に対する FEV<sub>1</sub> の比率のこと。この値が 70%未満であれば、閉塞性障害(気流閉塞)があると判定される
- \*5 SNP : 一塩基多型。ある集団の中で DNA 配列の一箇所(一塩基)の違いが 1%以上の頻度で観察される時、その違いを一塩基多型と呼ぶ。個人個人の遺伝子や体質の差を調べる際に SNP 情報が利用されることが多い。
- \*6 ゲノムリファレンスパネル : ここでは「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を指す。数千人規模の全ゲノム解析を行い構築した日本人のゲノム配列の塩基バリエーションのリファレンスパネルのこと。  
<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/researchers/genome/panel>
- \*7 ミスセンス変異 : ゲノム上の塩基が異なることにより、従来のアミノ酸配列が変化するような塩基多型。

【参考】<東北メディカル・メガバンク計画>

東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災からの復興事業として平成 23 年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指しています。ToMMo と岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構を実施機関として、東日本大震災被災地の医療の創造的復興および被災者の健康増進に役立てるために、合計 15 万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を平成 25 年より実施し、収集した試料・情報をもとにバイオバンクを整備しています。東北メディカル・メガバンク計画は、平成 27 年度より、日本医療研究開発機構 (AMED) が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

基盤情報創成センター長

木下 賢吾(きのした けんご)

電話番号:022- 274-5952

(報道担当)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号:022-717-7908

ファクス:022-717-7923

E メール:[pr@megabank.tohoku.ac.jp](mailto:pr@megabank.tohoku.ac.jp)