

■2019年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：ゲノム解析部門

研究代表者：日笠幸一郎

2019年度実施項目（全体でA4 2頁以内に記載）

1. 研究目標（提出計画書に基づき記載）

- **難治性免疫・アレルギー疾患の解明に向けたオミックス解析プラットフォームの構築**
学内における情報基盤整備を継続すると共に、希少難治性免疫疾患を有している学外の研究機関との連携体制を確立し、充実した臨床情報を伴う生体試料バンクの構築および各試料から測定された生体内情報が集約可能なデータベース開発を行い、疾患の解明に役立つ情報を一元管理する体制を整備する。また、京都大学と連携し、ゲノム、転写物等の網羅的な解析基盤「オミックス解析プラットフォーム」を構築する。
- **網羅的オミックス解析による難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明**
前年度に引き続き、各講座・部門と連携を深めながら、IgG4 関連疾患、HTLV-1 関連疾患、原発性免疫不全症候群、免疫細胞の形態変化機構、炎症性疾患に関わる硫酸化糖鎖の解析等の各研究課題を推進する。また、我が国で最大規模の生体試料（HTLV-1 関連疾患約 4,000 検体、IgG4 関連疾患約 1,000 検体）を保有する京都大学との連携体制を確立し、生体試料バンクを拡充することで病態の解明に役立てる。

2. 2019年度研究進捗・成果（論文、学会発表を含む）

- **難治性免疫・アレルギー疾患の解明に向けたオミックス解析プラットフォームの構築**
本事業に参画する各講座・部門との研究課題を加速させるために、ストレージ等計算機環境の増強を図り、各課題に対応した全ゲノム解析／遺伝子発現解析用のパイプラインを実装した。
- **網羅的オミックス解析による難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明**
上記で整備した情報解析基盤を活用し、以下の研究を推進した。
 - **IgG4 関連疾患のゲノムワイド関連解析（京都大学・内科学第三講座と連携）**
京都大学および本学内科学第三講座との共同研究により、指定難病 IgG4 関連疾患の国際診断基準を満たす患者 857 例の DNA を用いて全ゲノム関連解析を行い、HLA-DRB1 遺伝子と FCGR2B 遺伝子に本疾患と有意な関連を見出した。HLA-DRB1 タンパク質の抗原を提示する Gβドメインの 7 番目のアミノ酸が発症しやすさに関連すること、さらに、FCGR2B 遺伝子の変異は炎症で腫れの出る臓器の数や診断時の血中の IgG4 の濃度と関連することも示された。本研究結果は、IgG4-RD の高リスク群の予測や診断だけでなく治療法や薬の開発に役立つことが期待される。
Terao C et al., IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *The Lancet Rheumatology* 1 (1), e14-e22, 2019
 - **HTLV-1 関連疾患モデルマウスを用いた感染/発症機構の解析（微生物学講座と連携）**
HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いたプロウイルスの組込み部位解析に加え、HLA 型と

の関連を明らかにするため、次世代シーケンスを活用した高精度タイピングの実施に向けた京都大学との連携体制を構築した。

・ **原発性免疫不全症候群の原因変異探索（皮膚科学講座と連携）**

昨年度よりゲノム解析を開始した本疾患群の代表である高 IgE 症候群に加え、家族性地中海熱が疑われる症例を解析し、MEFV 遺伝子内に原因変異を同定した。

・ **免疫細胞の形態変化機構の解明（分子遺伝学部門と連携）**

膨大な細胞画像データをもとに免疫細胞の形態変化を特徴づける人工知能の開発を進め、細胞の形態変化を定量的・客観的かつ高速に評価可能な鑑別器を構築した。本人工知能を用いて細胞動態（時系列データ）における形態変化を分析し、免疫系疾患の発症メカニズムの解明を目指す。

・ **炎症性疾患に関わる硫酸化糖鎖の解析（薬理学講座と連携）**

炎症性疾患の病態や重症化に関与する硫酸化糖鎖の制御機構を明らかにするため、バクテリアの全ゲノム解析を行い、新規の糖分解酵素の単離を進めている。

・ **痛風の発症と重症化に関与する遺伝的要因の探索（ゲノム解析部門）**

炎症性疾患である痛風の発症や重症化に関わる遺伝的要因を明らかにするため、尿酸のトランスポーターである SLC22A12 遺伝子の変異に注目した分析を進めている。

3. 2019 年度ブランディング目標（提出計画書に基づき記載）

AMED 難病プラットフォーム事業「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築」班、AMED 難治性疾患実用化研究事業「ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による希少難治性疾患の病態解明」班、AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいた HTLV-1 関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用」班、及び、AMED 臨床ゲノム統合情報データベース事業との連携を密にし、蓄積した情報の公開や共有に努める。

4. 2019 年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）

上記の IgG4 関連疾患研究成果は「The Lancet Rheumatology」初刊の表紙に採用され国際的にも注目されており、AMED 関連事業への報告とプレスリリースを行なった。

<プレスリリース>2019.9.11【京都大学】指定難病 IgG4 関連疾患と HLA-DRB1、FRGR2B 遺伝子との関連を解明 - 疾患の感受性遺伝子を網羅的に探索 -

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2019/190806_3.html

日本経済新聞（9月16日9面）に掲載

5. 自己評価（達成度、改善点など）

本事業におけるオミックス解析プラットフォームの構築ならびに学内外の研究機関と連携した難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明が当初の計画以上に進展している。特に指定難病 IgG4 関連疾患の原因遺伝子の同定と国際誌への発表は、本ブランディング事業の大きな成果の一つといえる。