

難治性血管炎の再燃リスクに関するバイオマーカーを特定

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、原因未解明の難治性血管炎で、近年、患者が増加傾向にあります。免疫抑制治療により、多くの場合は寛解しますが、その一部で再燃が見られ、どのような患者で再燃が生じやすいかを予測するバイオマーカーが求められています。

本研究グループは、これまでに、日本人 AAV 患者の多くを占める、ミエロペルオキシダーゼ ANCA（MPO-ANCA）陽性群において、発症リスクに関連するヒト白血球抗原（HLA）遺伝子多型を報告しています。

本研究では、日本人 AAV 患者を対象に行われた前向きコホート研究から得られたデータを解析し、MPO-ANCA 陽性 AAV の発症リスクに関連する *HLA-DRB1*09:01-DQA1*03:02-DQB1*03:03* ハプロタイプ（同じ染色体上にある複数の遺伝子多型の組み合わせ）が、再燃リスクにも関連することが明らかになりました。一方、HLA-DRβ（ヒト白血球抗原を構成する糖タンパク質）分子に特定のアミノ酸配列（DRβ1_13S）を有する患者では、再燃が起こりにくい傾向があることを見いだしました。さらに、*DQA1*03:02* と DRβ1_13S の保有の有無の組み合わせによる寛解維持期間を解析したところ、これらの遺伝子配列が、MPO-AAV の再燃リスクに関するバイオマーカーになり得ることが分かりました。

本研究成果は、将来、個々の患者の遺伝学的背景に基づいた AAV 治療方針の選択に有用な手段を提供しうると期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

川崎 綾 助教

土屋 尚之 教授

研究の背景

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、白血球の一種である好中球の細胞質に存在する自己抗原に対する抗体（抗好中球細胞質抗体、ANCA）が検出されることを特徴とする全身性小型血管炎で、急速進行性糸球体腎炎、間質性肺疾患、肺出血などを主な症状とする指定難病です。臨床症状により、顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）に分類されるほか、ANCAの種類により、MPO（myeloperoxidase）-ANCA陽性群（MPO-AAV）、PR3（proteinase 3）-ANCA陽性群（PR3-AAV）に分類されます。MPO-AAVには、MPAの大部分と、GPAとEGPAの一部が含まれ、日本人を含む東アジア系集団におけるAAVの大部分を占めます。一方、ヨーロッパ系集団ではPR3-AAVが多くを占めており、遺伝的背景の違いが、このような集団差の一因であると考えられています。

本研究グループでは、これまでに、厚生労働科学研究費難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究」班（JPVAS）を中心とする研究により、日本人集団においては、ヒト白血球抗原（HLA）class II^{注1}領域の *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプ^{注2} が MPO-AAV の発症リスクに、また *HLA-DRB1*13:02* が発症抵抗性に関連することを報告しています。中国人集団については、*HLA-DRB1*09:01, DQB1*03:03* とハプロタイプを構成する *DQA1*03:02* が発症リスクに関連することが知られています。

AAV は多くの場合、免疫抑制治療により寛解しますが、一部の患者では再燃が見られ、臨床上の問題となっています。ヨーロッパ系集団では、GPA や PR3-AAV の発症リスクに関連する *HLA-DPB1*04:01* が再燃リスクにも関与することが報告されています。日本人集団については、MPO-ANCA 陽性 MPA において、寛解維持治療中の副腎皮質ステロイド薬の減量スピードや、MPO-ANCA の再出現が再燃リスクに関連することが報告されていますが、AAV の再燃リスクに関連するバイオマーカーは、まだ見つかっていません。

そこで本研究では、日本人集団における MPO-AAV を対象に、発症リスクに関連する *HLA-class II* 遺伝子と再燃リスクとの関連を検討しました。

研究内容と成果

まず、*HLA-DQA1*03:02* が日本人集団において MPO-AAV の発症リスクに関連するか否かを、JPVAS および進行性腎障害に関する調査研究班に参加する施設、東京医科歯科大学、筑波大学による研究プロジェクトへに参加した 440 名の AAV 患者と 779 名の健常対照群を対象に、解析を行いました。その結果、日本人集団においても、*DQA1*03:02* は MPO-AAV の発症リスクに有意に関連することが確認されましたが、*DRB1*09:01, DQB1*03:03* と強い連鎖不平衡^{注2} にあり、これらのうちのどちらが第一義的な関連アリルであるかは特定できませんでした。従って、現時点では、*DRB1*09:01-DQA1*03:02-DQB1*03:03* ハプロタイプが MPO-AAV 発症リスクに関連すると結論付けました。

次に、JPVAS および進行性腎障害に関する調査研究班により実施された 2 つの前向きコホート研究に参加した 199 名の MPO-AAV 患者のデータに基づき、寛解後の再燃と *HLA-class II* との関連を解析しました。39 名（19.6%）の患者で再燃が見られ、*DRB1*09:01, DQA1*03:02, DQB1*03:03* のいずれも、再燃リスクと関連する傾向が検出されました。生存曲線解析においても、これらのアリルを持つ患者では、寛解維持期間が短くなっていました。

一方、HLA 多型をアミノ酸レベルで解析したところ、HLA-DRβ 鎖ポジション 13（ポリペプチドの N 末端から数えて 13 番目）にセリンを有するアリル（DRβ 1_13S）の保有者では、寛解維持期間が延長していました。MPO-AAV 発症抵抗性に関連する *DRB1*13:02* の保有者でも、同様の傾向が見られました。

そこで、再燃リスクに関連する *DQA1*03:02* と再燃抵抗性に関連する *DRβ1_13S* の有無によって患者群を4群に分けて、生存曲線解析を行いました（参考図）。最も再燃リスクが高い *DQA1*03:02* 陽性かつ *DRβ1_13S* 陰性群では、最も再燃リスクが低い *DQA1*03:02* 陰性かつ *DRβ1_13S* 陽性群と比較して、ハザード比 4.02（95% 信頼区間 1.39-11.6）の統計学的有意差が検出されました。

以上のことから、*DQA1*03:02* と *DRβ1_13S* が、MPO-AAV の再燃リスクに関するバイオマーカーになり得ることが分かりました。

今後の展開

日本人を含む東アジア系集団における MPO-AAV 発症に関連する遺伝因子は、*HLA-class II* 以外は明らかになっていません。さらに、これまでに報告した *HLA-DRB1*09:01-DQB1*03:03* ハプロタイプについても、その分子機構は未解明です。今回、中国人集団において報告されていた *DQA1*03:02* が、日本人集団においても MPO-AAV 発症リスクに関連することが明らかになり、分子機構に關与する病因的バリエーション（発症原因の一つとなり得る遺伝子配列）を特定する上での、重要な情報が得られたと言えます。

また、寛解後の再燃リスクに関連する遺伝子多型の特定は、再燃予防と免疫抑制療法による感染症発症予防の両方のバランスをとらなければならない臨床現場において、寛解維持療法の個別化に資すると期待されます。

参考図

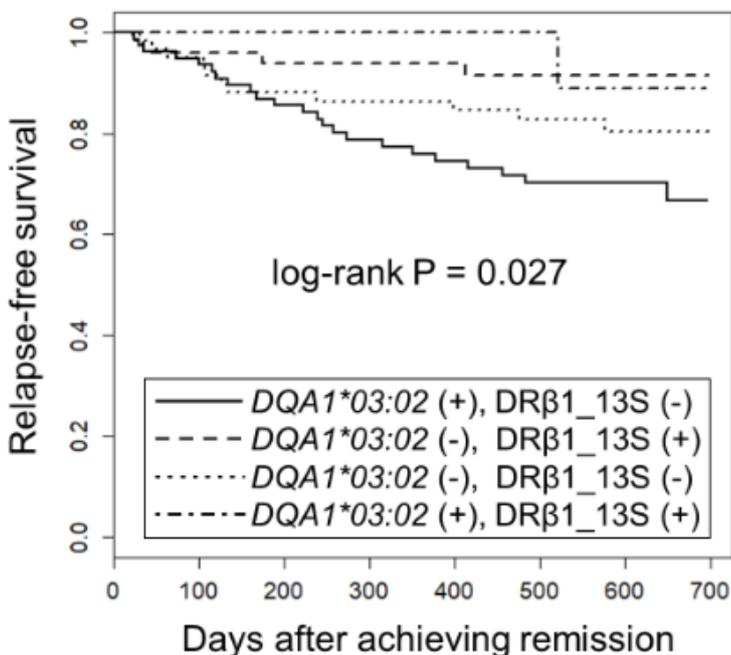


図 再燃リスク因子 *DQA1*03:02* と再燃抵抗性因子 *DRβ1_13S* 保有の有無による4群の生存曲線解析
横軸に寛解後の日数、縦軸に無再燃率を示す。*DQA1*03:02* 陽性かつ *DRβ1_13S* 陰性（実線）が再燃リスクの高い組み合わせ、*DQA1*03:02* 陰性かつ *DRβ1_13S* 陽性（破線）が再燃抵抗性の高い組み合わせ。生存期間（この場合は寛解後再燃に至るまでの時間）の群間差を検定するログランク検定（log-rank P）では、4群間の有意差が検出された。（掲載論文より転載）

用語解説

注1) ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) class II

HLA は細胞表面に発現し、抗原ペプチドを T 細胞受容体に提示することによって、抗原特異的免疫応答を誘導する分子群で、発現する細胞や働きの違いによって、HLA-class I (HLA-A, B, C など) と class II (HLA-DR, DQ, DP など) に分類される。HLA 遺伝子配列は極めて個人差 (遺伝子多型) に富み、多数の種類が存在する。それぞれの配列 (アリル) に対応する番号を附して、*DRB1*09:01*、*DQA1*03:02* のように表す。本研究で検討した HLA-class II 分子は、 α 鎖、 β 鎖と呼ばれる 2 本のポリペプチドで構成される。

注2) ハプロタイプ (haplotype)、連鎖不平衡

同じ染色体上にある複数の遺伝子のアリルの組み合わせをハプロタイプと呼ぶ。例えば、同じ染色体上に *HLA-DRB1*09:01*、*DQA1*03:02*、*DQB1*03:03* がコードされている場合、*DRB1*09:01-DQA1*03:02-DQB1*03:03* ハプロタイプと表す。

同じ染色体上にコードされている複数のアリルは、減数分裂時に組換えが起こらない限り、同じ組み合わせで子孫に継承されるため、特定の組み合わせで集団中に存在することが多くなる。このような状態を連鎖不平衡という。

研究資金

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が助成する難治性疾患研究開発事業・「ANCA 関連血管炎の新規治療薬開発を目指す戦略的シーズ探索と臨床的エビデンス構築研究」(研究課題番号 17ek0109104h0003)、「難治性血管炎診療のエビデンス構築のための戦略的研究」(研究課題番号 17ek0109121h0003)、「難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究」(研究課題番号 20ek0109360h0003)、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業「難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究」(研究課題番号 JPMH20FC1044)、日本学術振興会科学研究費補助金「HLA 領域シーケンスによる膠原病共通抵抗性ハプロタイプ上の原因的多型部位の解明」(研究課題番号 JP17K09967)、「ANCA 関連血管炎発症・間質性肺炎合併関連遺伝子の包括的同定とポスト GWAS 研究」(研究課題番号 JP21K08435)、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、金原一郎記念医学医療振興財団、日本リウマチ学会、日本リウマチ財団からの研究助成金、H.U.グループ中央研究所との共同研究費を用いて実施されました。

掲載論文

【題名】 Association of *HLA-class II* alleles with risk of relapse in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in the Japanese population.

(日本人集団におけるミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の再燃リスクと HLA クラス II 多型との関連)

【著者名】 Aya Kawasaki^{1,2*}, Ken-ei Sada^{3,4}, Premita Ari Kusumawati^{1,2}, Fumio Hirano^{5,6}, Shigeto Kobayashi⁷, Kenji Nagasaka⁸, Takahiko Sugihara^{5,6}, Nobuyuki Ono⁹, Takashi Fujimoto¹⁰, Makio Kusaoi¹¹, Naoto Tamura¹¹, Yasuyoshi Kusanagi¹², Kenji Itoh¹², Takayuki Sumida¹³, Kunihiro Yamagata¹⁴, Hiroshi Hashimoto¹⁵, Hirofumi Makino¹⁶, Yoshihiro Arimura^{17,18}, Masayoshi Harigai¹⁹, Naoyuki Tsuchiya^{1,2*}.

*corresponding authors

¹Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

²Master's Program in Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

³Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan.

⁴Department of Clinical Epidemiology, Kochi Medical School, Kochi University, Nankoku, Japan.

⁵Department of Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

⁶Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

⁷Department of Internal Medicine, Juntendo University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan.

⁸Department of Rheumatology, Ome Municipal General Hospital, Ome, Japan.

⁹Department of Rheumatology, Saga University, Saga, Japan

¹⁰Department of General Medicine, Nara Medical University, Kashihara, Japan.

¹¹Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan.

¹²Division of Hematology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan.

¹³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

¹⁴Department of Nephrology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

¹⁵Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

¹⁶Okayama University, Okayama, Japan.

¹⁷Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Japan.

¹⁸Department of Internal Medicine, Kichijoji Asahi Hospital, Musashino, Japan.

¹⁹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan.

【掲載誌】 Frontiers in Immunology

【掲載日】 2023年3月8日

【DOI】 10.3389/fimmu.2023.1119064

問合わせ先

【研究に関すること】

土屋 尚之 (つちや なおゆき)

筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室 教授

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/community-med/publicmd/GE/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp