

duced by dendritic cell based immunotherapy. 第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会. 七尾, 12 月.

- 6) 伊藤正紀, 小井戸薫雄, 芝 清隆. (ポスター) 人工抗原ワクチンを用いた Wilms tumor 1 (WT1) 特異的細胞傷害性 T 細胞の誘導. 第 78 回日本癌学会学術集会. 京都, 9 月.

分子遺伝学研究部

教 授: 玉利真由美 分子遺伝学, アレルギー学
講 師: 廣田 朝光 分子遺伝学, アレルギー学

教育・研究概要

I. 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究

近年のヒトゲノム情報基盤の整備と配列解析技術の向上により, 様々な疾患や関連形質においてゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われ, 関連遺伝子が多数同定されている。GWAS で得られた知見の臨床への応用には, ゲノム多様性の機能に及ぼす影響の解析は必須である。我々はゲノム解析を行い, 疾患に関連する遺伝子, パスウェイを同定し, それらの機能解析を通して, 疾患発症や重症化のメカニズムの解明を目指している。

TSLP の遺伝バリエーションと慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ, アスピリン喘息との関連, 及び *TSLP* 遺伝バリエーションの機能解析の結果を論文にまとめ国際雑誌に投稿した。これまで気管支喘息やアレルギー関連疾患の GWAS で GWAS 水準を満たす関連が報告されていた rs1837253 と鼻ポリープ合併慢性副鼻腔炎, 及びアスピリン喘息との有意な関連を認めた。関連の方向性も一致していた。また rs1837253 のリスクバリエーションと鼻ポリープ内の好酸球数との正の相関を認めた。また鼻線維芽細胞の核タンパクを用いた機能解析により rs1837253 のバリエーションは転写因子 USF1/2 との結合を変化させる可能性が示唆された。

加水分解コムギによる経皮感作のアレルギー, 旧茶のしずく石鹸使用後の小麦アレルギーについて GWAS (464 症例 vs. 3,099 コントロール) を行い HLA-DQ 領域と *RBFOX1* 領域に強い関連を認めた。これらの結果を国際雑誌に報告した。

乾癬については $TNF\alpha$ のパスウェイに関連する遺伝子に注目し, それらの遺伝バリエーションのタイピングを行い, 臨床情報との関連や治療応答性との関連について解析している。乾癬の生物製剤投与の応答性と関連するようなバイオマーカーの同定を試みている。生物製剤投与前後での血清を収集し, その前後で変化があるような代謝物質についてのメタボロミクス解析を行っている。2019 年度は *TNFA*, *TNFRSF1B*, *TNFAIP3* の遺伝バリエーションと乾癬における抗 $TNF\alpha$ 抗体治療への応答性に有意な関連が認められなかったことを報告した。

今後も, 多因子疾患の遺伝要因の探索及び遺伝子

の機能解析を中心に、疾患発症や重症化の分子機構の解明を行い、疾患の予防やバイオマーカーの同定を目指して研究を行う。

II. アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築

厚生労働科学研究特別事業「免疫アレルギー疾患対策に関する研究基盤の構築」(研究代表者:玉利真由美)の研究を継続している。本研究班は免疫アレルギー疾患の効果的で有意義な研究を推進するため、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認していくことを目的としている。本年度は数回の班会議において、研究戦略の評価方法について討議した。また、この研究戦略を広く周知するため、本研究戦略の内容についての総説を日本アレルギー学会和文誌「アレルギー」に発表した。さらに国際連携研究を推進するため、本戦略の報告書の英語化を行い、日本アレルギー学会推薦を受け、「アレルギー」に発表した日本語総説を日本アレルギー学会英文誌「Allergology International」に Secondary publication として投稿した。また本研究戦略の実装のため、関連7学会から推薦されたメンバーによる次世代タスクフォース Empowering Next Generation Allergist/immunologist toward Global Excellence Task Force (ENGAGE) が結成された。JSA/WAO Joint Congress 2020 において、ENGAGE 主催のシンポジウム「留学のすゝめ2020@世界アレルギー学会」を行うこととなった。またホームページENGAGE-TF toward 2030 (<https://www.engage-tf.jp>) が作成され、情報発信が開始された。

「点検・評価」

1. 研究について

1) 免疫アレルギー疾患の分子遺伝学的研究においては、皮膚科学講座、日本医科大学、大阪大学、東京医科歯科大学等との共同研究を継続している。また、これまでの研究成果について、国際雑誌に報告するとともに、国内外の学会、欧州免疫アレルギー学会等にて発表した。

2) 2020年1月には「免疫アレルギー疾患研究10か年戦略～「見える化」による安心社会の醸成～」についての総説を「アレルギー」に発表した。今後も、我が国の免疫アレルギー分野における研究状況や国際情勢を正確に把握し、研究戦略を適切に立て、研究戦略の進行状況を随時確認していく。

2. 学内への貢献

本施設では、次世代シーケンサー、遺伝バリエーションの解析支援を通じ、学内の研究の進展に寄与してきたと考えている。ゲノム情報の臨床への利活用は国内外で進んできており、本学における臨床・基礎講座のゲノム医科学研究の発展に貢献したいと考えている。

発明委員会、図書館委員会、アレルギーセンター設立ワーキンググループに参加している。本年は第5回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウムにて講演を行った。

3. 教育

学部教育では3年生のコース臨床基礎医学のユニット「ゲノム医学」の多因子遺伝疾患を担当し、教育に参加している。また、医学英語論文抄読など、少人数での医学科教育を各教員が自主的に担当している。大学院教育では共通カリキュラム(バイオインフォマティクス)の一部(講義及び実習)を担当した。また、大学院生の研究指導を行っている。

2019年10月には、アレルギー疾患の患者団体である認定NPO法人日本アレルギー友の会の創立50周年記念講演会において、「＜アレルギー疾患のゲノム医療への期待と挑戦＞ゲノム情報を活用したアレルギー疾患の病態の解明」について講演を行った。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Nakayama T, Hirota T, Asaka D, Sakashita M, Ni-nomiya T, Morikawa T, Okano M, Haruna S, Yoshida N, Takeno S, Tanaka Y, Yoshikawa M, Ishitoya J, Hizawa N, Isogai S, Mitsui C, Taniguchi M, Kojima H, Fujieda S, Tamari M. A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. *Allergol Int* 2020; 69(1): 138-40.
- 2) Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K. *HLA-DQ* and *RBFOX1* as susceptibility genes for an outbreak

of hydrolyzed wheat allergy. J Allergy Clin Immunol 2019; 144(5): 1354-63.

3) Kanazawa J, Kitazawa H, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Konno S, Nishimura M, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. A cis-eQTL allele regulating reduced expression of CHI3L1 is associated with late-onset adult asthma in Japanese cohorts. BMC Med Genet 2019; 20(1): 58.

II. 総 説

- 1) 廣田朝光, 玉利真由美. 【新時代が始まった－アレルギー疾患研究 疾患多様性を理解し病態の層別化に基づく治療を実現する】(第1章)アレルギーのメカニズム研究 遺伝情報と環境 アレルギー疾患の遺伝的解析. 実験医 2019; 37(10): 14-9.
- 2) 廣田朝光, 玉利真由美. 【アレルギー疾患の発症における自然免疫システムの役割】ゲノムワイド関連解析からみえた自然免疫関連分子のアレルギー疾患とのかわり. 臨免疫・アレルギー科 2020; 73(2): 153-9.
- 3) 足立剛也, 貝沼圭吾, 浅野浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井 健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 杵島健治, 近藤健二, 今野 哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美. 免疫アレルギー疾患研究10か年戦略2030「見える化」による安心社会の醸成. アレルギー 2020; 69(1): 23-33.
- 4) 玉利真由美, 廣田朝光. 【アレルギー疾患の遺伝的背景】免疫アレルギー疾患の遺伝子解析の現況. アレルギーの臨 2019; 39(10): 809-12.

III. 学会発表

- 1) 廣田朝光, 中山次久, 小島博己, 坂下雅文, 藤枝重治, 谷口正実, 玉利真由美. (ポスター)日本人集団における TSLP 遺伝子の遺伝子多型と慢性副鼻腔炎の関連解析. 日本人類遺伝学会第64回大会. 長崎, 11月.
- 2) 廣田朝光. (遺伝子から見た免疫・アレルギー)アレルギー関連疾患のゲノム解析・総論. 第6回総合アレルギー講習会. 横浜, 12月.
- 3) 玉利真由美. (口頭)次世代の呼吸器学のために呼吸器アレルギー疾患のゲノム解析の現況. 呼吸生理フォーラム. 東京, 7月.
- 4) 玉利真由美. (講演5)食物アレルギーの遺伝要因. 第5回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウム. 東京, 10月.
- 5) 玉利真由美. (講演1)＜アレルギー疾患のゲノム医療への期待と挑戦＞ゲノム情報を活用したアレルギー疾患の病態の解明. 日本アレルギー友の会創立50周

年記念講演会. 東京, 10月

- 6) 玉利真由美. (口頭)免疫アレルギー疾患研究10か年戦略について「見える化」による安心社会の醸成. 令和元年度アレルギー疾患医療全国拠点病院連絡会議. 横浜, 12月.