



2024年8月5日

報道機関 各位

## 日本人原発性胆汁性胆管炎(PBC)の新規疾患感受性遺伝子 *PTPN2* による PBC 発症制御機構を世界で初めて解明

～ 長崎大学、国立国際医療研究センター、国立病院機構長崎医療センター（NHO 肝ネット共同研究班）、厚生労働省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、九州大学生体防御医学研究所との共同研究の成果を米国肝臓学会学術誌 *Hepatology* で発表 ～

### (ポイント)

- 原発性胆汁性胆管炎（PBC: primary biliary cholangitis）<sup>1)</sup>は、厚生労働省により難病に指定された疾患で、中高年に多く見られ、その数は年々増加傾向。
- 日本人の PBC の患者のゲノム解析から、その発症に関わる日本人特有の遺伝子領域 (*PTPN2*: protein tyrosine phosphatase non-receptor 2) を同定。
- *PTPN2* 遺伝子のプロモーター領域に位置する一塩基バリエーション<sup>2)</sup> (rs2292758)におけるアレルがチミン (T) の人は、シトシン (C) の人と比べ *PTPN2* の発現量が低く、*PTPN2* によるインターフェロンガンマ (IFN $\gamma$ ) シグナル伝達経路の抑制が不十分なために PBC を発症しやすくなることを解明。
- *PTPN2*～IFN $\gamma$ の間のネガティブフィードバック機構の是正が、PBC の新しい治療法の開発に繋がる可能性を示唆。

### 概要

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の中村稔教授（NHO長崎医療センター客員研究員・九州大学生体防御医学研究所 学術研究者）と国立国際医療研究センター研究所疾患ゲノム研究部疾患ゲノム研究室長の人見祐基博士らは、日本人のPBCの患者を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS: genome-wide association study）<sup>3)</sup>から、PBCの発症に関わる日本人特有の遺伝子領域として*PTPN2*を同定し、*PTPN2*の遺伝子発現量の低下がPBCの発症に関与することを世界で初めて明らかにしました。また、*PTPN2*のプロモーター領域の中に位置する一塩基バリエーション (rs2292758)において、発症リスクの高いアレル (rs2292758-T) を持つ患者では、免疫担当細胞（樹状細胞）で*PTPN2*の発現量が低下することによって、*PTPN2*によるIFN $\gamma$ シグナル伝達の抑制機構（ネガティブフィードバック機構）が十分に働かなくなりPBCを発症しやすくなることも明らかにしました。このことから、PBCでは、*PTPN2*～IFN $\gamma$ の間のネガティブフィードバック機構の是正が新しい治療法となる可能性が示唆されました。

本研究は、主に以下の研究組織による全国共同研究として実施されました。

- 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座 中村稔 教授
- 国立国際医療研究センター研究所疾患ゲノム研究部 人見祐基 疾患ゲノム研究室長

- 国立国際医療研究センター研究所ゲノム医科学プロジェクト 植野和子 研究員、河合洋介 副プロジェクト長、徳永勝士 プロジェクト長
- NHO 長崎医療センター臨床研究センター 相葉佳洋 研究員、小森敦正 難治性疾患研究部長 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻肝臓病学講座医療政策学分野教授)
- 理化学研究所生命医科学研究センターヒト免疫遺伝研究チーム 河野通大 特別研究員、石垣和慶 チームリーダー
- 東京医科歯科大学ゲノム機能多様性分野 西田奈央 准教授
- 九州大学生体防御医学研究所バイオメディカル情報解析分野 長崎正朗 教授
- NHO 肝ネットワーク共同研究 “PBC の新しい病型分類と創薬のための長期観察研究” (中村班) 参加施設 (NHO 熊本医療センター、NHO 呉医療センター、NHO 高崎医療センター、NHO 九州医療センター、NHO 信州まつもと医療センターなど計 30 施設)
- 厚生労働省難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 (坪内班、滝川班) 参加施設  
本研究は、米国肝臓学会の学術誌である *Hepatology* 10 月号に掲載される予定です (URL: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000894>)。

## 1. 研究の背景と目的

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は、中年女性に好発する慢性の胆汁うっ滞性の肝疾患で、進行すると肝不全・黄疸が出現し、肝移植以外には治療法がない難病です。肝内の小型胆管が胆汁酸の毒性や自己免疫的機序によって破壊されることが主な原因と考えられていますが、その詳細については未だ明らかになっていません。

疫学的調査から、PBC の発症には強い遺伝的要因が関与することが示唆されてきました。2005 年頃より、疾患の発症に関わる遺伝子領域を網羅的に探索する方法として GWAS が利用可能となり、私たちもこの方法を用いて、2012 年に日本人で初めて PBC の発症に関わる遺伝子領域 (*HLA*、*TNFSF15*、*POU2AF1*) を同定しました。その後も国内外の GWAS 研究を継続し、2021 年には欧米や中国との国際 PBC-GWAS 共同研究で約 70 か所の遺伝子領域を同定しました。

今回、日本人の解析症例数を増やした GWAS を実施したことにより、PBC の発症に関わる日本人に特有の遺伝子領域 *PTPN2* を同定するとともに、*PTPN2* による PBC 発症制御機構を明らかにしました。

## 2. 研究手法と得られた知見

日本人 PBC 患者 2,181 例と健常人コントロール 2,699 例の DNA 検体 (計 4,880 検体) を対象として、全ゲノム中に存在する約 580 万か所の一塩基バリエーションの遺伝子型を決定しました。これらの一塩基バリエーションについて、それぞれのアレルを保有する割合を PBC 患者とコントロール群の間で網羅的に比較することにより、18 番染色体に位置する *PTPN2* 遺伝子の近傍が PBC の発症との統計学的に有意な関連を示すことを、世界で初めて示しました。

また、GWAS で同定された遺伝子領域がどのようなメカニズムで疾患発症に関わっているかを解析 (post-GWAS 解析)<sup>4)</sup>し、*PTPN2* 遺伝子のプロモーター領域に位置する一塩基バリエーションである発症リスクアレル (rs2292758-T) が、*PTPN2* 遺伝子の発現量を低下させること、即ち、rs2292758 の発症リスクアレルを持つヒトにおいては、免疫担当細胞 (樹状細胞) での *PTPN2* 発現量が低下していることや、ゲノム DNA の rs2292758 の塩基配列を人為的に改変したゲノム編集細胞<sup>5)</sup>においても、発症リスクアレルが *PTPN2* 遺伝子の発現量を低下させることを明らかにしました。さらに、PBC 患者の肝臓における

IFNG 遺伝子と PTPN2 遺伝子の発現相関解析から、発症リスクアレルを持つ患者の PTPN2 による IFN $\gamma$  シグナルの抑制は、リスクアレルを持たない患者より弱いことも明らかとなりました。

この PBC 発症リスクアレルは、日本人集団においては約 3 割の頻度で検出されるのに対して、欧米人集団ではほとんど検出されません。このことが、PTPN2 が欧米人では PBC との関連を示さずに、日本人で PBC の疾患感受性遺伝子として初めて発見された原因と考えられました。

これらのことから、PTPN2 による IFN $\gamma$ シグナルのネガティブフィードバック機構の是正が PBC の新たな治療法となる可能性が示唆されました。

### 3. 研究助成

<研究費・研究支援>

- 1) R4 – R8 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践 (研究代表者 國土 典宏、分担者 徳永勝士、中村 稔) : JP22ek0109617」
- 2) R2 – R7 年度 国立病院機構共同臨床研究 (代表 : 中村 稔)  
研究課題名 : 原発性胆汁性胆管炎の新しい病型分類と創薬のための長期観察研究
- 3) R5-7年度 文部科学省科学研究費基盤研究 (C) (23K07366) (代表 : 中村 稔)  
研究課題名 : 原発性胆汁性胆管炎の新たな病態解明と治療標的の同定を目指した臨床ゲノム解析
- 4) H29 – 31 (R1) 年度 文部科学省科学研究費基盤研究 (B) (17H04169) (代表 : 中村 稔)  
研究課題名 : 原発性胆汁性胆管炎の発症と重症化機構解明のためのGWASを基盤とした統合解析
- 5) H29 – 31 (R1) 年度 国立病院機構共同臨床研究 (代表 : 中村 稔)  
研究課題名 : 原発性胆汁性胆管炎の発症と重症化機構解明のための多施設共同研究
- 6) R5 – R7 年度 国際医療研究開発事業(23A1007) (代表 : 人見祐基)  
研究課題名 : 免疫疾患共通の遺伝的要因に起因する分子病態研究および治療標的の同定
- 7) R4 – R6 年度 文部科学省科学研究費基盤研究 (C) (22K08065) (代表 : 人見祐基)  
研究課題名 : 新たなpost-GWAS方法論による原発性胆汁性胆管炎の発症機序の全貌解明
- 8) H31(R1) – R3 年度 文部科学省科学研究費基盤研究 (C) (19K08413) (代表 : 人見祐基)  
研究課題名 : 原発性胆汁性胆管炎の発症機序解明および個別化医療展開を目指す分子遺伝学的解析
- 9) R5 – R7 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患等実用化研究事業「構造異常・スプライシング異常・メチル化異常の革新的検出系による未診断疾患患者の診断率向上とN-of-1創薬への導出 (研究代表者 : 小崎健次郎 分担者 : 長崎正朗) ; JP23ek0109672」
- 10) H28 – R2 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 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)「日本人大規模全ゲノム情報を基盤とした多因子疾患関連遺伝子の同定を加速する情報解析技術の開発と応用 (研究代表者 : 徳永勝士 分担者 : 長崎正朗) ; JP16km0405205」
- 11) R2 – R4 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「筋萎縮性側索硬化症克服のためのDeep-Phenotyping の統合解析を通じた治療開発研究 (研究代表者 : 祖父江元 分担者 : 長崎正朗) ; JP20ek0109492」
- 12) R3 – R6 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 脳とこころの研究推進プログラム「孤発性筋萎縮性側索硬化症の双方向トランスレーショナル研究による病態介入標的の同定と核酸医薬の開発研究 (研究代表者 : 祖父江元 分担者 : 長崎正朗) ; JP21wm0425009」
- 13) R2 – R4 年度 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「長鎖・短鎖シークエン

シング技術の統合による構造変異の検出と非翻訳領域情報を駆使した未診断症例の解決（研究代表者：小崎健次郎 分担者：長崎正朗）；JP20ek0109485」

14) R3-R5 年度 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「難病プラットフォームの活用による難病医療に資する成果の創出と社会実装（研究代表者：松田文彦 分担者：長崎正朗）；JP21ek0109548」

15) R5-R7 年度 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患等実用化研究事業「統合オミックス解析による多因子型難病の発症機構の解明と創薬シーズの導出（研究代表者：松田文彦 分担者：長崎正朗）；JP23ek0109675」

16) 電算機資源として、学際大規模情報基盤共同利用・共同研究拠点の支援「ハイブリッドクラウドを用いたゲノム情報に基づく構造多型パネルの構築とアノテーション（研究代表者：長崎正朗）；jh230016」  
また、今回の解析には、情報・システム研究機構国立遺伝学研究所が有する遺伝研スーパーコンピュータシステムを利用しました。

#### 4. 出版の詳細

“A genome-wide association study identified *PTPN2* as a population-specific susceptibility gene locus for primary biliary cholangitis (<https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000894>)で読むことができます。

#### 5 注釈

##### \*1 原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis : PBC）

中年女性に好発する比較的稀な慢性の肝疾患で、胆汁酸毒性や自己免疫的機序によって肝臓内の小さな胆管が破壊されることが原因と考えられていますが、その詳細は未だ明らかではありません。進行すると肝硬変、黄疸・肝不全となり、肝移植しか治療法がなく難病に指定されています。

##### \*2 一塩基バリエーション

ヒトの遺伝子は、30億個の塩基配列からできていますが、個人間で一塩基のみ異なる多様性のことを一塩基バリエーションと呼び、それぞれのバリエーションにおいて観察される複数の塩基のそれぞれをアレルと呼びます。一塩基バリエーションは、身長、体重、皮膚の色などの体質だけでなく、様々な病気への罹りやすさにも影響することが知られています。

##### \*3 ゲノムワイド関連解析（Genome Wide Association Study : GWAS）

疾患の発症に関わる遺伝子領域を全ゲノム中から網羅的に探索するために開発された方法です。具体的には、ある疾患などの患者群と健常者群の間で、数十万～数百万ヶ所の一塩基バリエーションにおけるそれぞれのアレルの割合を網羅的に比較し統計学的な検定をすることより、発症のしやすさに関係した遺伝的素因（疾患の発症に関わる遺伝子領域）を同定することができます。

##### \*4 post-GWAS解析

上記のGWASにより、これまでに疾患の発症に関わる多くの遺伝子領域が同定されてきました。次のステップとして、これらの遺伝子領域内に位置するどのバリエーションが、どのようなメカニズムを経て病気の発症に関わるかを調べるのが重要課題となっています。本論文でも用いられた転写因子の結合予測、ゲノム編集技術、発現量の形質遺伝子座（eQTL）解析、GWASとトランスクリプトームとの統合解析などを活用したpost-GWAS解析方法を用いることによって、様々な疾患の病態の理解や新しい治療法の開発などが、今後飛躍的に進むと期待されています。

## **\*5ゲノム編集細胞**

ゲノム編集技術の一つであるPrime Editorという手法を用いることによって、細胞が持つゲノムDNAにおける目的の部位を、思い通りの配列に変更することができます。本研究においては、T細胞株JurkatのゲノムDNAに対してrs2292758のそれぞれのアレルを導入した細胞を作成しました。rs2292758のCアレルを導入した細胞株とTアレルを導入した細胞株では、全ゲノム（30億塩基対）に対してrs2292758のみ塩基配列が異なるため、これらの細胞株におけるPTPN2発現量を比較することで、rs2292758が有するPTPN2発現量への効果を検討することができます。

### **【本リリース内容に関するお問い合わせ先】**

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科肝臓病学講座教授／

国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター客員研究員／

九州大学生体防御医学研究所バイオメディカル情報解析分野学術研究員

中村稔（なかむらみのる）TEL：0957-52-3121 FAX：0957-53-6675

E-mail：nakamura.minoru.mz@mail.hosp.go.jp

国立国際医療研究センター研究所疾患ゲノム研究部疾患ゲノム研究室長

人見祐基（ひとみゆうき）TEL 03-3202-7181 (内線2869)

E-mail: yhitomi@ri.ncgm.go.jp

九州大学生体防御医学研究所 教授

長崎 正朗（ながさきまさお）TEL：092-642-4815

E-mail：nagasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

### **【報道に関するお問い合わせ先】**

長崎大学広報戦略本部 広報戦略課 米田征徳

E-mail：kouhou@ml.nagasaki-u.ac.jp TEL：095-819-2007

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 広報係

E-mail: press@hosp.ncgm.go.jp TEL: 03-3202-7181

九州大学 広報課

E-mail：koho@jimukyushu-u.ac.jp TEL：092-802-2130