

2023 年 2 月 15 日
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

全ゲノム解析により結核における宿主と病原体の遺伝学的相互作用点が明らかに

<研究の概要>

国立研究開発法人 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(戸山)の徳永 勝士 プロジェクト長、大前 陽輔 上級研究員らはロンドン大学衛生熱帯医学大学院(London School of Hygiene and Tropical Medicine)の Taane Clark 教授、Jody Phelan 博士らと共同で、「全ゲノム解析により結核における宿主と病原体の遺伝学的相互作用点が明らかに」を英国科学雑誌「Nature Communications」に発表しました。

本研究では、世界三大感染症のひとつである結核について国際的な共同研究により、宿主である結核患者のヒト全ゲノム情報と病原体である結核菌の全ゲノム情報の両方を用いたゲノムワイド関連解析^(注1)を、タイ人結核コホート^(注2)において世界で初めて実施しました。結核菌の全ゲノム情報をもとに結核菌の系統樹解析^(注3)に基づく分類を行ったうえでゲノムワイド関連解析を行った結果、過去に結核発症との関連が報告されていた *FSTL5* 遺伝子領域に加え、インターフェロン γ による宿主免疫防御に関わる *DAP* 遺伝子領域や *RIMS3* 遺伝子領域など、新たな 8 つの疾患関連遺伝子領域の同定に成功しました。これらの関連が見出された宿主ゲノム中の遺伝的要因は、特定の病原体群との相互作用により結核の病態に関与している可能性が示唆されました。今回の宿主と病原体双方のゲノム解析手法をより大規模で世界的に適用することで、詳細な結核発症機序の解明と疾患の発症予防につなげることが期待されます。

この研究成果は、2023 年 2 月 1 日に、英国科学雑誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

<研究の背景>

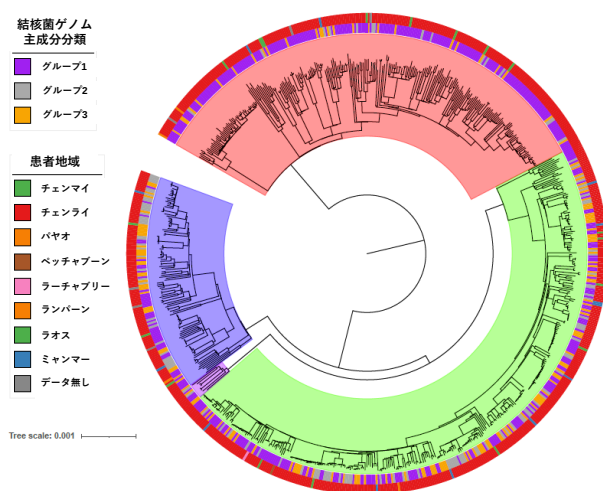
結核は世界三大感染症のひとつであり、現在でも世界で年間 1,000 万人以上が新規に発症し、160 万人以上が死亡している疾患です。日本においても、年間約 1 万人が新規に発症しています。世界でおおよそ 4 人に 1 人が結核菌に感染していますが、その生涯の発症率は 10%程度であり、病態形成に宿主であるヒト側の遺伝的要因の関与が示唆されています。これまで世界各国の研究チームから結核に関連する遺伝的要因の報告が行われてきましたが、報

告間で共通する明確な結核関連遺伝要因は見出されていないのが現状でした。

＜研究の手法と成果＞

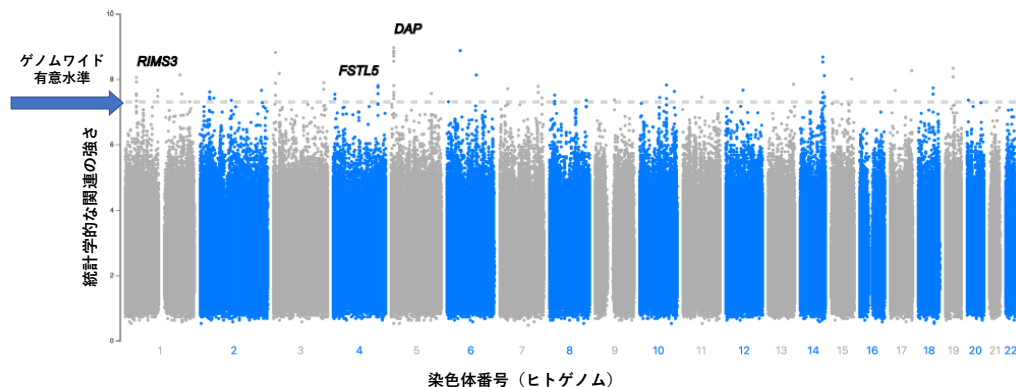
国立国際医療研究センター研究所の徳永勝士プロジェクト長らの研究チームは、2002 年以来、結核研究所が国際共同研究によりタイ国内でヒトゲノム試料および感染結核菌ゲノム試料の両方を収集してきた検体に対して、理化学研究所や結核予防会およびタイ国保健省やマヒドン大学・ロンドン大学衛生熱帯医学大学院との国際共同研究を進めてきました。今回、収集したタイ人結核患者コホート^(注 2)714 例において、結核患者に感染している結核菌の全ゲノム情報を次世代シーケンサーにより取得し、また、患者の全ゲノム情報を一塩基多型 (SNP) アレイ解析により取得しました。結核菌の全ゲノム配列情報をもとに結核菌の系統樹解析^(注 3)を行った結果、2%以上の頻度を持つ 144 の遺伝的に近縁な結核菌ゲノム系統グループに分類されました(図 1)。

図1：結核菌の系統樹解析結果。結核菌の全ゲノムシーケンスデータをもとに遺伝的に近縁な結核菌を分類した。中心から伸びる線(枝)の長さが短いほど遺伝的に近縁であることを示している。



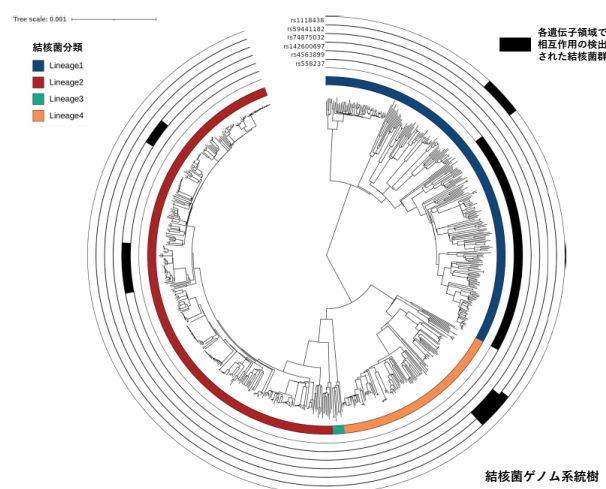
結核菌系統グループに基づき感染患者を分類し、ゲノムワイド関連解析^(注 1)というゲノム解析の研究手法を、ヒトゲノム中の 5,984,890 SNPs に対して適用しました。このようにヒトゲノム情報と結核菌ゲノム情報を統合的に解析することにより、特定の遺伝的背景を持つ結核菌の感染においてのみ結核発症と関連するヒトゲノム中の一塩基多型 (SNP) 及びその近傍の遺伝子を同定することが可能となります。その結果、これまでアフリカ人集団でのゲノムワイド関連解析から関連が示唆されていた *FSTL5* 遺伝子領域を含む 8 つの遺伝子領域の関連 ($p < 5 \times 10^{-8}$) を同定しました(図 2)。

図 2: 結核菌系統グループに基づく感染患者層別化後のゲノムワイド関連解析結果。ヒトゲノム中の SNP ごとに最も有意な $-\log P$ 値をプロットしている。横軸は 22 本の常染色体ごとの位置に対応し、縦軸の値が大きいほど P 値が低い。8 カ所の遺伝子領域が図中に青矢印で示すゲノムワイド有意水準 ($p < 5 \times 10^{-8}$) という統計学的な有意水準をクリアしていた。



新たに同定された遺伝子領域中には、*DAP* 遺伝子や *RIMS3* 遺伝子というインターフェロン γ を介した宿主免疫防御に関連する遺伝子群が含まれていました。結核菌に感染するとインターフェロン γ が血液中に大量に放出されることが知られています。また、*FSTL5* ならびに *DAP* 遺伝子領域は、結核菌遺伝系統 2.2.1 に関連しているなど、それぞれの結核関連遺伝子領域ごとに特定の結核菌グループと関連していることが示唆されました。(図3)。

図 3: 本解析により見出された宿主と病原体の相互作用点。 $p < 5 \times 10^{-8}$ の関連の見出された遺伝子領域を代表するヒトゲノム中の SNP(rs番号で示す)ごとに、関連する結核菌グループを黒のバンドで示している。



以上の結果から、結核の宿主遺伝要因と病原体遺伝要因について、病原体の宿主適応や宿主病原体の共進化によってもたらされたと考えられる、特定の相互作用が生じていることが明らかとなりました。

従来の結核におけるコホート研究^(注 2)は結核菌ゲノムを対象としており、徳永プロジェクト長の研究チームのようにヒトゲノムと結核菌ゲノムの両方に着目し、同一患者からの試料収集を計画的に進めているコホート研究は稀であることから、今回のようなアプローチは世界的にも例がない独自の方法です。

<今後の期待>

結核菌ゲノムは世界的には大きく 7 種類の系統と 64 種類の副系統に系統樹分類され、世界各地に分布していることが報告されています (Napier G. et al., *Genome Medicine* 2020)。今回用いた方法をタイ国内にとどまらずより広く実施することにより、さらに多くの結核病態関連遺伝子群が同定され、ひとりひとりの発症リスク予測が出来るようになることが期待されます。

<発表雑誌>

雑誌名 : Nature Communications

論文タイトル : Genome-wide host-pathogen analyses reveal genetic interaction points in tuberculosis disease

(全ゲノム解析により結核における宿主と病原体の遺伝学的相互作用点が明らかに)

筆頭著者 : Jody Phelan *

責任著者 : Taane Clark *

* London School of Hygiene and Tropical Medicine, Faculty of Infectious and Tropical Diseases,

DOI: 10.1038/s41467-023-36282-w.

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36282-w>

<補足説明>

(注1) ゲノムワイド関連解析 : ヒトゲノム中の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) をマーカーとして、患者群と健常者群間で頻度が異なる SNP をゲノム全域で網羅的に解析する手法。マイクロアレイを用いることによりヒトゲノム全域にわたる SNP の遺伝子型を決定する。

(注2) コホート : 共通の経験あるいは条件を共有する集団を対象として追跡調査し、疾病原因の理解や疾病影響の評価などを行う疫学研究手法。

(注3) 系統樹解析:全ゲノムシーケンスで取得された塩基配列情報を比較しどのくらい似ているかを調べることによって、遺伝的にどの程度近縁であるかを解析する手法。

＜本研究の主な助成事業＞

本研究は、AMED 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業(地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム SATREPS)(JP17jm0110010)及び医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業(e-ASIA 共同研究プログラム)(JP19jm0210075)の支援を受けて行われました。

【お問合せ先】

(研究に関すること)

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 戸山プロジェクト長
徳永 勝士(とくなが かつし)

(取材に関すること)

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室:西澤
電話:03-3202-7181 E-mail: press@hosp.ncgm.go.jp