

Low-frequency *IL23R* coding variant associated with Crohn's disease susceptibility in Japanese subjects identified by personal genomics analysis.

PLoS One 2015; 10(9): e0137801 doi: 10.1371/journal.pone.0137801

Onodera K, Arimura Y, Isshiki H, Kawakami K, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto E, Niinuma T, Naishiro Y, Suzuki H, Imai K, Shinomura Y.

要旨 日本人クローン病小家系を対象としたパーソナル解析を通じて、*IL23R* 遺伝子の比較的低頻度の変異 (G149R, rs76418789) が日本人クローン病と関連することをはじめて明らかにした。本手法により新たな疾患感受性遺伝子が同定される可能性があり、今後も極めて意義のある検討方法と考える。

1. 研究の背景・目的

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎，クローン病）は遺伝的要因と環境要因の相互作用により発症する多因子疾患と考えられている。現在，ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study; GWAS）によって約 160 の疾患感受性遺伝子が同定されている。一方，GWAS によっても説明しえない遺伝的要因の候補として低頻度の変異（rare variant）が有力とされており，そのアプローチとしてパーソナルゲノム解析が注目されている。今回われわれは，日本人クローン病小家系を対象としたパーソナルゲノム解析により新たなクローン病感受性遺伝子の探索を行った。

2. 研究の対象・方法

- (1) 日本人クローン病の小家系（両親と次男は健常，長男と三男がクローン病の 5 人家族）を対象として全エクソーム解析を行う。
- (2) 得られた遺伝子多型から品質基準ならびに以下の方法により候補遺伝子の絞り込みを行う。
 - ① gene-based annotation：同義 SNP やタンパク非コード領域の SNP の除外。
 - ② region-based annotation：重複配列領域などの除外。
 - ③ filter-based annotation：これまでに既知のコモン SNP の除外。
 - ④ 両親を保因者と考慮して本家系におけるクローン病の遺伝様式を常染色体劣性遺伝に則ると仮定した場合，2 人の患児は両親から同一のハプロタイプ（identical by descent IBD）を 2 つ引継ぎ（IBD = 2），クローン病の原因遺伝子はそのような領域に存在するはずであり，この IBD を予測するアルゴリズムの使用。

- (3) Linkage based strategy：複数の罹患者のシーケンスを行い，罹患者に共通する多型を検出しここから非罹患者の多型を除くことで遺伝様式に関わらずこの家系に特有なプライベート多型を除くことができる，および De novo based strategy：非罹患者の両親と罹患者のトリオにおいて患児に特異的な多型を検出できる，による絞り込みを行う。
- (4) 抽出した候補多型に関して，血縁関係のないクローン病患者 179 人（男/女：116/63，年齢 16-68 歳）および健常者 361 人（男/女：156/205，年齢 19-76 歳）を対象として，症例対照関連解析を行う。

3. 研究結果

エクソーム解析の結果，一人当たり 23 ~ 30 万の多型が検出された。これらから最終的に 5 つの候補多型（rs76418789, rs3812316, rs2070600, rs3825942, rs10043775）を抽出した（図 1）。症例対照関連解析の結果，*IL23R* コード領域の rare variant である rs76418789 のみが健常人とクローン病患者との間で有意差を認めた（表 1）。

4. 考察

GWAS により *IL23R* 遺伝子多型 rs11209026 は欧米人の主要なクローン病感受性多型であることが明らかとなっている¹⁾。しかし，日本を含むアジアにおいてはこの多型とクローン病の関連は確認されておらず，人種差によるものか，GWAS で検出できない rare variant の存在が示唆される。このような視点から，Momozawa ら²⁾や Rivas ら³⁾は，再シーケンス法により *IL23R* 遺伝子の rare variant である rs76418789 および rs41313262 を同定している。rs76418789 については Kim ら⁴⁾によって韓国人クローン病との関連が報告されているが，

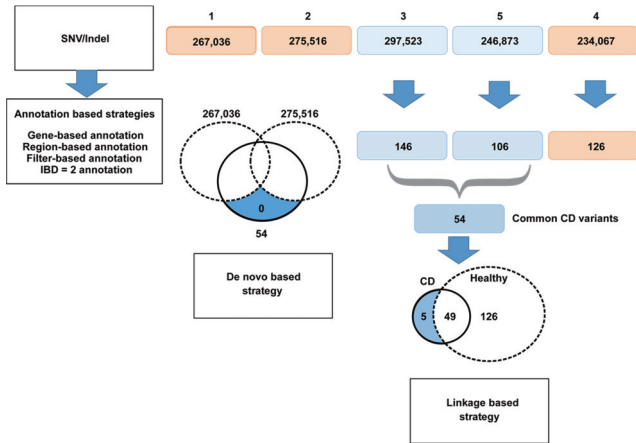


図1 エクソーム解析および候補多型の抽出

表1 症例対照関連解析

rs number	gene	genotype allele	frequency(%)		p-value	permutation p-value
			HC [n = 361]	CD [n = 169]		
rs76418789	IL23R	G/G	299 (83.5)	169 (96.0)	3.9E-5 (OR 0.21)	0.0001
		G/A	58 (16.2)	7 (4.0)		
		A/A	1 (0.3)	0 (0.0)		
		G	656 (91.7)	345 (98.0)		
		A	59 (8.3)	7 (2.0)		
rs3812316	MLXIPL	C/C	268 (74.1)	147 (82.6)	0.110	NA
		C/G	83 (23.1)	29 (16.3)		
		G/G	8 (2.2)	2 (1.1)		
		C	619 (86.2)	323 (90.7)		
		G	99 (13.8)	33 (9.3)		
rs2070600	AGER	G/G	259 (72.5)	114 (65.5)	0.218	NA
		G/A	86 (24.1)	51 (29.3)		
		A/A	12 (3.4)	9 (5.2)		
		G	604 (84.6)	279 (80.2)		
		A	110 (15.4)	69 (19.8)		
rs3825942	LOXL1	G/G	249 (72.2)	127 (74.7)	0.710	NA
		G/A	92 (26.7)	42 (24.7)		
		A/A	4 (1.1)	1 (0.6)		
		G	590 (85.5)	296 (87.1)		
		A	100 (14.5)	44 (12.9)		
rs10043775	FBXO38	T/T	183 (68.8)	126 (71.6)	0.429	NA
		T/C	79 (29.7)	45 (25.6)		
		C/C	4 (1.5)	5 (2.8)		
		T	445 (83.6)	297 (84.4)		
		C	87 (16.4)	55 (15.6)		

表2 クロウン病との関連が示されている IL23R 遺伝子多型

author	year	method	rs number (residue change)	allele frequency / n		OR (95% CI)	p value
				HC	CD		
Duerr, et al.	2006 Science	GWAS	rs11209026 (Arg381Gln)	0.070 / 548	0.019 / 547	0.26 (0.15 - 0.43)	5.1E-9
Momozawa, et al.	2011 Nat Genet	deep sequencing	rs76418789 (Gly149Arg)	0.004 / 1281	0.001 / 1011	0.40 (0.00 - 0.84)	2.2E-2
			rs41313262 (Val362Ile)	0.020 / 1276	0.012 / 922	0.57 (0.00 - 0.82)	4.5E-3
Rivas, et al.	2011 Nat Genet	deep sequencing	rs76418789 (Gly149Arg)	0.004 / 16012	0.003 / 18418	0.60 (0.45 - 0.79)	3.2E-4
			rs41313262 (Val362Ile)	0.014 / 16538	0.012 / 17562	0.72 (0.63 - 0.83)	1.2E-5
Kim, et al.	2011 Gut	deep sequencing	rs76418789 (Gly149Arg)	0.128 / 251	0.045 / 201	0.32 (0.15 - 0.68)	2.0E-3
Our Study	2015 PONE	personal genomics analysis	rs76418789 (Gly149Arg)	0.083 / 361	0.020 / 169	0.23 (0.10 - 0.50)	7.2E-5

日本人クローン病との関連を明らかにしたのはわれわれが初めてである (表2)。パーソナルゲノム解析により新たな疾患感受性遺伝子が同定される可能性があり、今後も極めて意義のある検討と考える。

5. 参考文献

- 1) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science 2006; 314: 1461-1463.
- 2) Momozawa Y, Mni M, Nakamura K, et al. Resequencing of positional candidates identifies low frequency IL23R coding variants protecting against inflammatory bowel disease. Nat Genet 2011; 43: 43-47.
- 3) Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. Nat Genet 2011; 43: 1066-1073.

- 4) Kim SW, Kim ES, Moon CM, et al. Deep resequencing of 131 Crohn's disease associated genes in pooled DNA confirmed three reported variants and identified eight novel variants. Gut 2011; 60: 1527-1536.

小野寺 馨

略歴

平成 17 年 札幌医科大学医学部医学科 卒業

平成 19 年 札幌医科大学医学部第一内科学講座

(現：消化器内科学講座) 入局

平成 28 年 札幌医科大学大学院医学研究科 終了

平成 28 年 札幌医科大学医学部消化器内科学講座 助教