

2023年5月15日
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

ナルコレプシーのリスク遺伝子座は、T細胞による自己免疫反応と 感染が発症の誘因となることを示唆する

<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、嶋多 美穂子 上級研究員らは Stanford 大学の Emmanuel J. Mignot 教授、Hanna M Ollila 博士らと共同で、「ナルコレプシーのリスク遺伝子座は、T細胞による自己免疫反応と感染が発症の誘因となることを示唆する」を英国科学雑誌「Nature Communications」に発表しました。

本研究では、代表的な過眠症であるナルコレプシーについて国際的な共同研究により、本疾患においてこれまで最大規模の日本人を含む多集団のゲノムワイド関連解析^(注1)を実施しました。その結果、ヒト白血球抗原(HLA)や T細胞受容体 α 鎖をコードする遺伝子(TRA)を含む既知の疾患関連遺伝子の再現性を確認すると共に、新たに7つの疾患関連遺伝子領域の同定に成功しました。さらにナルコレプシーのサンプルを、発症に関わる要因として示唆されているH1N1インフルエンザワクチン接種後(本邦では使用されていないPandemrix®というワクチン)に発症した症例のみに絞った解析でも同様の遺伝子領域で関連が見られ、Pandemrix®に関連したナルコレプシーとそれ以外の孤発例とでは同様の遺伝的要因がシェアされていることがわかりました。

さらにフィンランドの研究プロジェクトで収集されたコホートをを用いた解析からナルコレプシーと他の自己免疫疾患との関連が示唆されましたが、一方で他の自己免疫疾患ではあまり関連の報告がないT細胞受容体のレパトア^(注2)(TRAJ*24、TRAJ*28、TRBV*4-2)の関連も同定されました。これらのナルコレプシーに関連する遺伝的要因より、疾患の発症に自己免疫的機序と、インフルエンザAへの感染やH1N1インフルエンザワクチンであるPandemrix®などの環境的要因が誘発する免疫異常の双方が関わっている可能性が示唆され、今後のより詳細な発症機序の解明と疾患の発症予防につながることを期待されます。

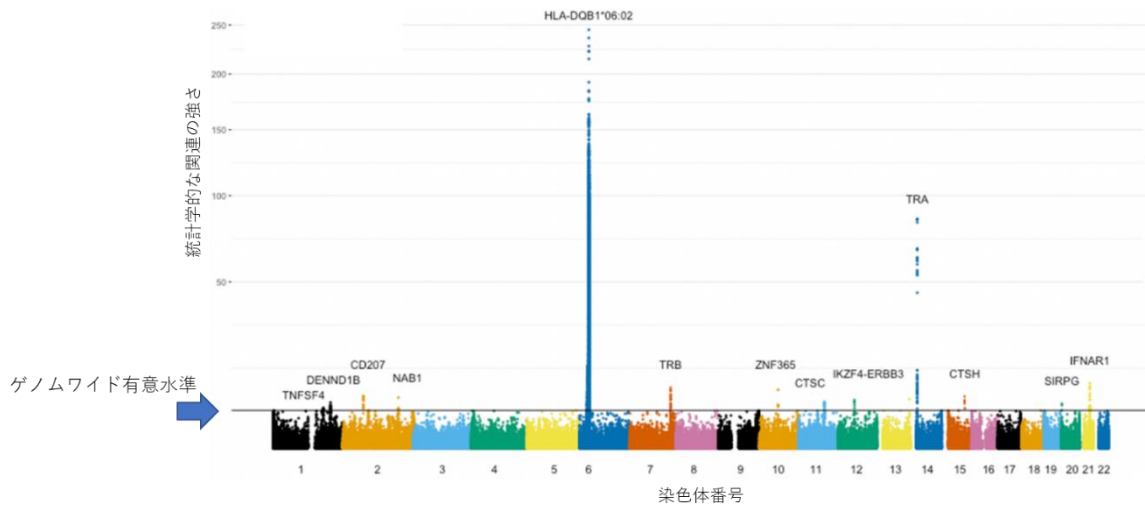
この研究成果は、2023年5月15日(月)午後6時(英国夏時間:15日(月)午前10時)に、英国科学雑誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

<研究の背景>

ナルコレプシーは日中の過度の眠気を主な症状とする代表的な過眠症です。ときに情動脱力発作と呼ばれる、急激な情動の変化に伴って筋緊張が脱落する症状を伴い、日常生活に大きな支障をきたします。ナルコレプシーは脳の後部視床下部においてオレキシン産生細胞が脱落することで発症することが知られていますが、なぜ神経細胞の脱落が起こるのかわかっていません。これまでの研究から *HLA* の特定の型である *HLA-DQB1*06:02* との強い関連や、その他の免疫系遺伝子の関連が見いだされており、ナルコレプシーの発症機序には免疫系の異常が関与している可能性が示唆されています。

ナルコレプシーに特異的な自己抗体の報告がある一方で、季節性インフルエンザへの罹患や、H1N1 インフルエンザワクチンである Pandemrix® が発症に関与するとの報告があり、発症機序については、自己免疫的機序や環境要因に起因する免疫反応に関する複数の仮説があり、議論となっていました。

<研究の手法と成果>



今回私たちは、国際共同研究により、日本人を含む複数の集団サンプルを用いたゲノムワイド関連解析を実施しました。ナルコレプシーの症例 6,073 例、対照 84,856 例のサンプル数は、ナルコレプシーのゲノムワイド関連解析において世界最大となります。その結果、これまでの研究で関連が示唆されていた *HLA* 領域について非常に強い関連 ($p < 10^{-216}$) を検出すると共に、6 つの既知の疾患関連遺伝子 (*TRA*, *TRB*, *CTSH*, *IFNAR1*, *ZNF365*, *TNFSF4*) について関連の再現性を確認しました。さらに新しく 7 つの遺伝子領域 (*CD207*, *NAB1*, *IKZF4-ERBB3*, *CTSC*, *DENND1B*, *SIRPG*, *PRF1*) の関連を同定しました。ナルコレプシーの

サンプルを、Pandemrix®接種後に発症した症例のみに絞った解析でも HLA と TRA 遺伝子領域で強い関連が見られ、他のナルコレプシー関連遺伝子領域にも弱いながら関連が検出されました。

以上のことからインフルエンザワクチン接種後発症例と孤発のナルコレプシーは、本質的に同様の発症機序を有している可能性が示唆されました。また関連を示した SNP について解析を行うと、ナルコレプシーに関連を示す SNP は多発性硬化症や全身性エリテマトーデスといった他の自己免疫疾患においても関連を示すものが多いことがわかりました。自己免疫疾患との関連は、フィンランドの研究プロジェクトで収集されたコホートを用いて、ナルコレプシーと他の自己免疫疾患の併発を探索した解析からも支持されました。

一方で今回の研究では他の自己免疫疾患ではあまり関連の報告がない T 細胞受容体の遺伝子領域の SNP に関連が見られました。それらの SNP が T 細胞受容体のレパトアに影響を与えるかを解析したところ、TRAJ*24、TRAJ*28、TRBV*4-2 の構成に影響を与えることがわかりました。以上の結果から、これまで様々な研究から示唆されていたナルコレプシーの発症機序における自己免疫仮説や環境要因による影響について、遺伝要因の観点からもその双方が発症に関わる可能性が示唆されました。

<今後の期待>

ナルコレプシーは後天的にオレキシン産生細胞が脱落する疾患です。そのため発症機序が解明され、発症に関わる遺伝的リスクが評価できるようになれば、オレキシン産生細胞の脱落を予防することで発症を防ぐことが可能となる可能性があります。

本研究の結果から、ナルコレプシーの発症には自己免疫的機序ならびに環境要因を介した免疫的機序双方が関わっている可能性が示唆されました。今後この免疫異常についてさらに研究を重ねることで、将来的な発症予防に貢献する研究成果となります。

<発表雑誌>

雑誌名 : Nature Communications

論文タイトル : Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy

(ナルコレプシーのリスク遺伝子座は、T細胞による自己免疫反応と感染が発症の誘因となることを示唆する)

筆頭著者 : Hanna M Ollila *

責任著者 : Emmanuel J. Mignot *

* Stanford University, Center for Sleep Sciences and Medicine, Department of Psychiatry

and Behavioral Sciences

DOI: 10.1038/s41467-023-36120-z

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36120-z>

<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) T細胞受容体のレパトア: 主要なリンパ球である T細胞は細胞表面に抗原を認識する T細胞受容体を発現している。この受容体は多様な抗原に対して反応できるように遺伝子再構成や突然変異により多様性を獲得しており、そのコレクションのことをレパトアという。

<本研究の主な助成事業>

本研究は、AMED ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 (20km0405205)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費 基盤研究 B (15H04709) 及び若手研究 A (23689022) 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
(前職 東京大学 大学院医学系研究科 国際保健学専攻 人類遺伝学分野 教授)
徳永 勝士 (とくなが かつし)
Tel: 03-6205-6572

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