

# Genetic predisposition for immunoglobulin E production explains atopic risk in children: Tohoku Medical Megabank Cohort Study

IgE 抗体の産生能力に関わる遺伝的な素因は小児のアレルギー疾患のリスクと関連する

—東北メディカル・メガバンクコホート研究—

Yoichi Sutoh,<sup>1,2\*</sup> Tsuyoshi Hachiya,<sup>1,2</sup> Yayoi Otsuka-Yamasaki,<sup>1,2</sup> Shohei Komaki,<sup>1,2</sup> Shiori Minabe,<sup>1,2</sup>  
Hideki Ohmomo,<sup>1,2</sup> Kozo Tanno,<sup>3,4</sup> Atsushi Hozawa,<sup>5,6</sup> Naoki Nakaya,<sup>6</sup> Aoi Noda,<sup>6,7</sup> Masatsugu Orui,<sup>6,7</sup>  
Mami Ishikuro,<sup>6,7</sup> Taku Obara,<sup>6,7</sup> Shinichi Kuriyama,<sup>6,7</sup> Makoto Sasaki,<sup>8,9</sup> Atsushi Shimizu<sup>1,2\*</sup>

須藤洋一,<sup>1,2</sup> 八谷剛史,<sup>1,2</sup> 山崎弥生,<sup>1,2</sup> 小巻翔平,<sup>1,2</sup> 美辺詩織,<sup>1,2</sup>

大桃秀樹,<sup>1,2</sup> 丹野高三,<sup>3,4</sup> 寶澤篤,<sup>5,6</sup> 中谷直樹,<sup>6</sup> 野田あおい,<sup>6,7</sup> 大類真嗣,<sup>6,7</sup>

石黒真美,<sup>6,7</sup> 小原拓,<sup>6,7</sup> 栗山進一,<sup>6,7</sup> 佐々木真理,<sup>8,9</sup> 清水厚志,<sup>1,2</sup>

- 1 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構  
生体情報解析部門
- 2 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
- 3 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 臨床研  
究・疫学研究部門
- 4 岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学講座
- 5 東北大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学専攻 公衆衛生学分野
- 6 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門
- 7 東北大学 大学院医学研究科 分子疫学分野
- 8 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
- 9 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

\*責任著者

## 【研究のポイント】

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) 生体情報解析部門の須藤洋一特命准教授、部門長の清水厚志教授らの研究グループは、東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) と共同で、IgE 抗体の産生に関わる遺伝的な素因をどの程度保有して生まれてきたかが、子どものアレルギー疾患発症のリスクと関連していることを明らかにしました。

アレルギー疾患は、免疫系が身のまわりの特定の物質に過敏に反応することによって起きる疾患です。発症のしやすさには個人差があり、似たような環境で暮らしている子どもたちの中にも、発症しやすい子どもと発症しにくい子どもが存在します。これは、子どもの持って生まれた体質（遺伝的な素因）が影響しているためと考えられています。

アトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎、喘息、食物アレルギーなどのアレルギー疾患の発症には、IgE と呼ばれる種類の抗体が関わっています。血液中の IgE 濃度にも個人差がありますが、ToMMo が中心となって行われた過去の研究 [参考文献 1] で、IgE 濃度の個人差に影響を与える遺伝子がすでに複数見つかっていました。

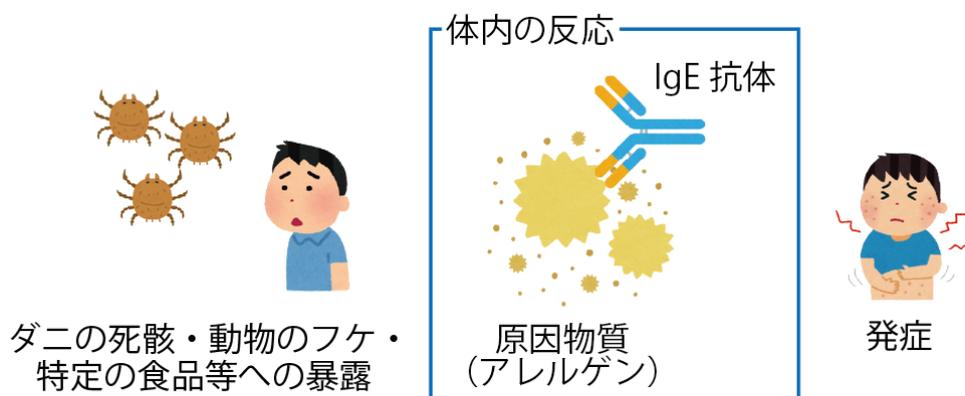
今回、研究グループでは、この ToMMo による研究で見出された IgE 濃度に影響を与える遺伝子が、実際にアレルギー疾患の発症リスクに影響を与えている可能性を考え、解析を進めました。解析の対象として、TMM 三世代コホート調査 (TMM BirThree Cohort Study) が収集した小児データを使用しました。それぞれの子どもが保有する、IgE 濃度に影響を与える遺伝子の影響力を表す方法として、IMM が研究を進めてきたポリジェニック・スコア (PGS) 法<sup>\*1</sup> を使用しました。

その結果、PGS の値が高い（全体の上位 20%）子どもは、中程度か低い（下位 60%）子どもたちに比べて、生まれてから 2 歳程度までの間、食物アレルギーのリスクが約 1.5 倍、アトピー性皮膚炎のリスクが約 1.3 倍高いことが示されました。また、食物アレルギーとアトピー性皮膚炎の両方を発生するリスクも、約 1.9 倍高くなっていました。

現在のところ、アレルギー疾患になりやすい子どもは実際に発症するようになってから見分けることしかできず、事前に行うことのできる対処は限られています。今回の方法は、症状が出る前に、リスクの高い子どもを見分けることを可能にするため、発症前から使える予防法や治療法を開発するための糸口になると期待されます。

この成果は米国人類遺伝学会 (American Society of Human Genetics, ASHG) の専門誌 *The American Journal of Human Genetics (AJHG)* 8月号に掲載されます。

1. アレルギー疾患は身のまわりの特定の物質に免疫系が過敏に反応することで起こります



2. 血液中の IgE 濃度に関連する PGS が生まれつき高い子どもほど、アレルギー疾患発症リスクが高い、という結果になりました

PGS 高い (上位 20%)		(基準に対して高い群の発症リスク)
		食物アレルギー 約 1.5 倍
PGS 中～低い (下位 60%) [基準]		アトピー性皮膚炎 約 1.3 倍
		両方 約 1.9 倍

## 図 1 研究成果の概要

IgE は多くのアレルギー疾患の発症に関わる抗体の一種です。この IgE の血中の抗体量には遺伝子が影響を与えています。遺伝子の個人ごとの違いを多型<sup>\*2</sup>と呼びます。どの多型をどの程度保有するかは人によって異なり、これが体質などの違いを生むことがあります

す。PGS 法<sup>\*1</sup>は個人の持つ多型の影響力を得点として表す方法です。今回の研究では、IgE 抗体量に関する多型の影響力を表す PGS の計算法を開発しました。PGS が高い子どもでは、基準となる中～低 PGS の子どもに比べて、アレルギー疾患の発症リスクが顕著に高いという結果になりました。

## 【概要】

アレルギー疾患は子どもから大人までよく見られる疾患です。近年は世界的に増加傾向にあり、その予防、治療の研究が積極的に進められています。アレルギー疾患の症状を示す子どもの中には、単一の症状だけでなく、成長・発達とともに複数の症状を発症する子どもがいます。こうした現象はアトピー・マーチと呼ばれ、一般的にはアトピー性皮膚炎から始まり、食物アレルギー、喘息、アレルギー性鼻炎などの症状に変わっていきます。

アトピー・マーチで現れる症状の多くは、体を病原体から守るために血液中に産生される抗体のうち、IgE という種類の抗体が、環境中の特定の物質（食物や花粉、ダニの死骸、動物のフケなど）に対して強く結合するようになり、その結果として、免疫系がそれらの物質に過敏に反応するようになることで発生します。したがって、症状は様々でも、疾患の根本の部分には IgE 抗体の関与という共通した部分が存在しています。

東北メディカル・メガバンク（TMM）計画では、参加者のご協力のもと、成人の血液中の IgE 抗体濃度を測定し、データ化しています。このデータを利用し、東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）は、過去にゲノムワイド関連解析（GWAS）<sup>\*3</sup>を実施し、血液中の IgE 濃度に影響を与える多型を検出し報告しています [参考文献 1]。

アトピー・マーチに含まれるアレルギー疾患の多くに IgE が共通して関わっているという事実から、この ToMMo の研究で報告された多型は、結果としてアレルギー疾患になりやすいかどうかにも影響を与えている可能性が高いと考えられます。

今回の研究では、まず、この ToMMo の研究成果を利用し、IgE 濃度に影響を与える多

型を各個人がどの程度保有しているかを調べ、その影響力を得点に換算しました。この換算方法には、IMM が研究を続けているポリジェニック・スコア (PGS) 法<sup>\*1</sup>を用いました。対象として、TMM 地域住民コホート調査 (TMM CommCohort Study) の成人のデータを使用しました。その結果、PGS が高い大人ほど、血液中の IgE 濃度が高いという、あらかじめ予想した通りの傾向が見られ、PGS の有効性が確認できました。

次に、この PGS を使って、TMM 三世代コホート調査に参加いただいた小児において、実際に PGS とアレルギー疾患の発症との間に関連が見られるかを解析しました(図 2)。

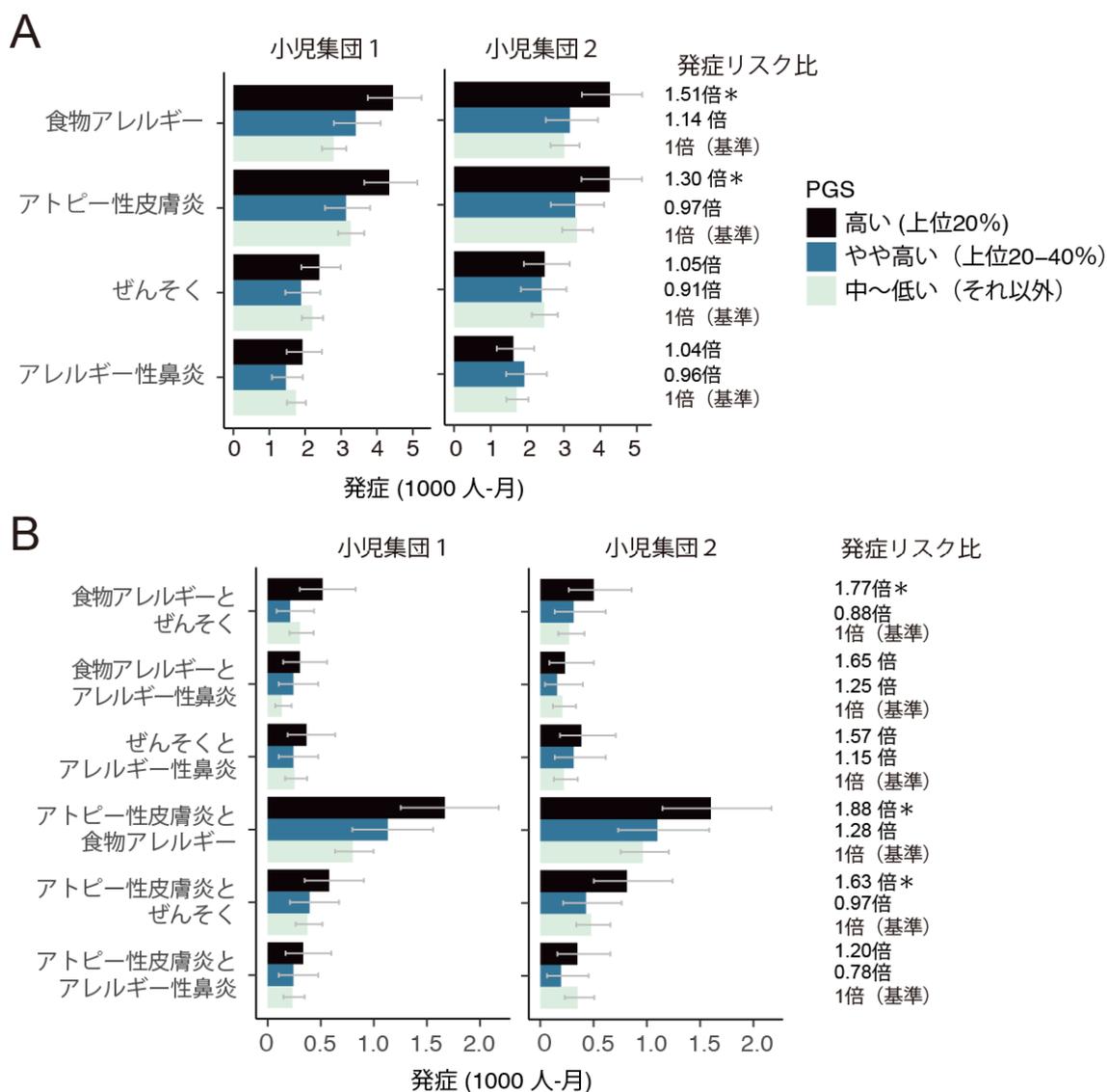


図 2 PGS とアレルギー疾患の発症リスク

中～低い PGS を持つ小児を基準として、高い（上位 20%） PGS を持つ子どもたちの生後約 2 年間のアレルギー発症リスクを示しました。小児集団のデータはいずれも TMM 三世代コホートより得ました。A は単独の疾患リスク。B は約 2 年間に複数の疾患が現れるリスクを示しています。アスタリスク（\*）がついたものは、統計的に基準から有意な差があると確認できた結果です。

その結果、PGS の値が高い（全体の上位 20%）子どもは、中程度か低い子どもたちに比べて、生まれてから 2 歳程度までの間、食物アレルギーのリスクが約 1.5 倍、アトピー性皮膚炎のリスクが約 1.3 倍高いことが示されました。また、食物アレルギーとアトピー性皮膚炎の両方を発生するリスクも比較対照より約 1.9 倍高くなっていました。

#### 【まとめと展望】

今回の PGS を使うと、小児のアレルギー疾患の発症のリスクを遺伝情報から予測することができます。実は、今回利用した TMM 三世代コホート調査では、小児の遺伝情報は血液からではなく、主として唾液中の細胞を集めて測定しています。したがって、採血を行わずに、発症前から、近い将来の IgE 上昇のリスクと、アレルギー疾患の発症リスクを推定できたこととなります。

現在のところ、アレルギー疾患を効果的に予防し、根本的かつ効率的に治療する方法は確立していません。しかし、今回開発された PGS を使った方法でリスクが相対的に高い小児を特定することができるようになりますと、例えば、高リスク児を発症させずに成長させる方法の研究などが進められるようになると期待されます。

## 【用語解説】

### \*1 ポリジェニックスコア (PGS)

ポリジェニックリスクスコア (PRS; Polygenic Risk Score) とも呼ばれます。ある疾患のリスクと多型<sup>\*2</sup>との関係をあらかじめ調べておき、その関係性の強さに応じて、それぞれの多型に得点を割り振っておきます。ある人の遺伝情報 (ゲノム) を調べた際、疾患と関係のある多型が見つかるごとに割り振られた得点を加算し、最終的な個人ごとの得点を出します。この得点が PGS です。計算に用いる多型は一人当たり数百万箇所にのぼることもあり、多くの場合、計算にはスーパーコンピュータ等の大型計算機が必要になります。

### \*2 多型

ヒトの遺伝情報 (ゲノム) の中には個人ごとに違いが見られる部分があり、これを多型と呼びます。

### \*3 ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

個人ごとに見られる特徴 (形質) と多型<sup>\*2</sup>との関連をゲノム全体に渡って統計的に調べ、関連性を明らかにする方法です。多くの参加者のデータを使用するほど、微かな関係性でも検出できるようになる特徴があります。現在、国際的かつ大規模なものでは、数百万人程度の規模で解析が行われています。

## 【参考文献】

1. Shido, Kosuke, Kaname Kojima, Matsuyuki Shirota, Kenshi Yamasaki, Ikuko N. Motoike, Atsushi Hozawa, Soichi Ogishima, et al. "GWAS Identified IL4R and the Major Histocompatibility Complex Region as the Associated Loci of Total Serum IgE Levels in 9,260 Japanese Individuals." The Journal of Investigative Dermatology 141, no. 11

(November 2021): 2749–52. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.02.762>