

# HLA/MICA imputation法による MHC領域内遺伝リスクのfine-mapping

岡田 随象

Paul IW de Bakker Soumya Raychaudhuri  
SNP2HLA working group

東京医科歯科大学 疾患多様性遺伝学分野  
テニュアトラック講師

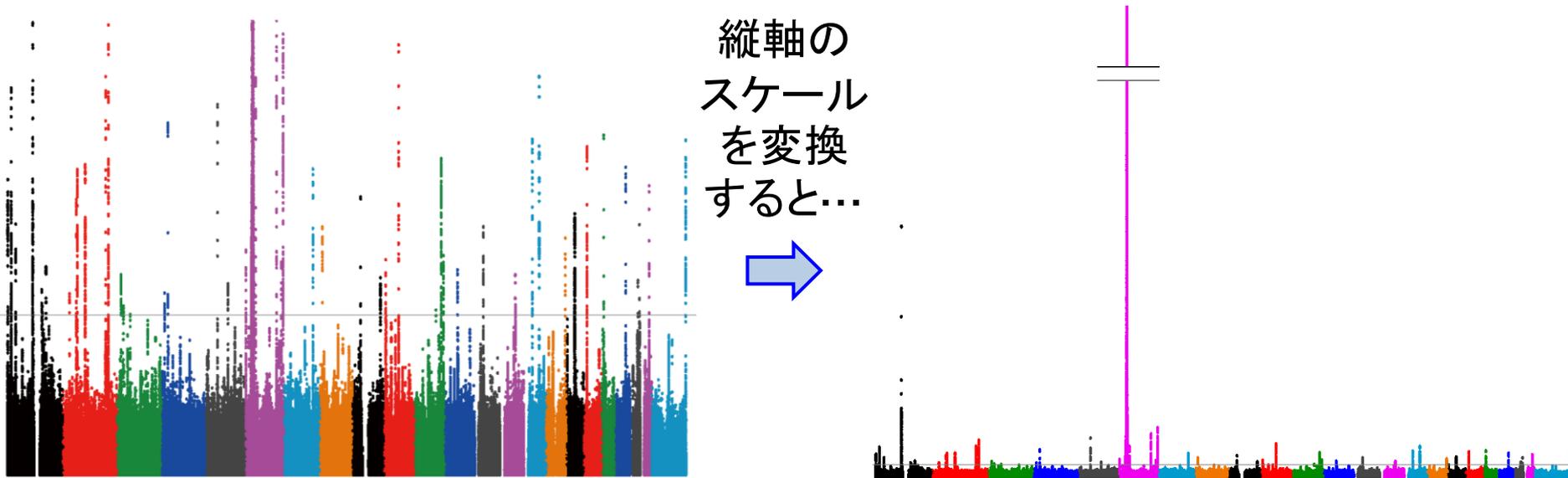


**TMDU**  
東京医科歯科大学

# MHC領域における疾患罹患リスク

## 関節リウマチ(RA)におけるゲノムワイド関連解析結果

(19,234 RA cases vs 61,565 controls)

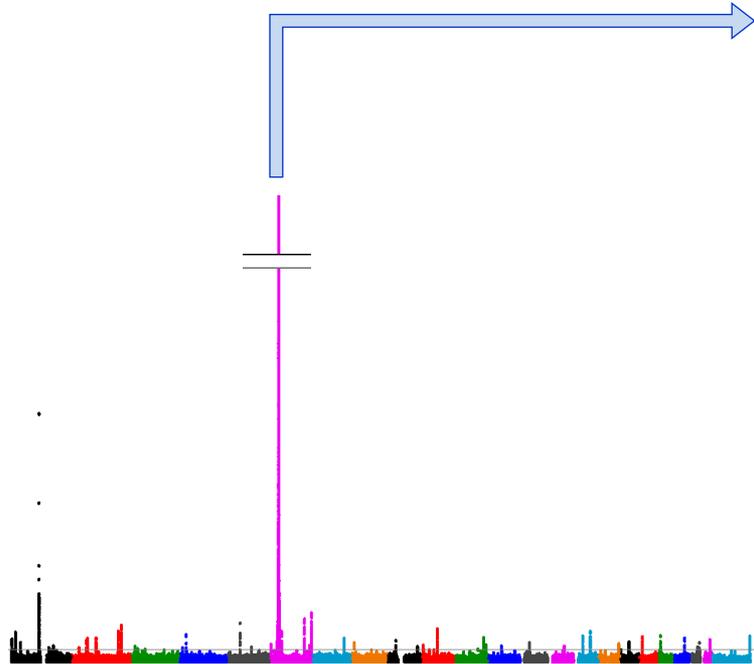


(*Nature*. Okada et al. 2014)

- ・ **6番染色体短腕上のMHC領域**は、自己免疫疾患、悪性腫瘍、感染症、精神疾患といった多彩なヒト疾患に対する疾患罹患リスクとの強い関連を有する。
- ・ 関節リウマチ(Rheumatoid arthritis; RA)においては、遺伝因子の1/3を説明。
- ・ **MHC領域内は構造が複雑**であり、複数のHLA遺伝子やHLA様遺伝子が存在するため、**感受性遺伝子の同定が困難**であった。

# MHC領域における疾患罹患リスクのfine-mapping

## MHC領域



### クラスI HLA遺伝子:

HLA-A  
HLA-C  
HLA-B

### クラスII HLA遺伝子:

**HLA-DRB1**  
HLA-DQA1  
HLA-DQB1  
HLA-DPA1  
HLA-DPB1

### HLA様遺伝子:

MICA, MICB

### 2-digit alleles:

**HLA-DRB1\*04**  
HLA-DRB1\*09

### 4-digit alleles:

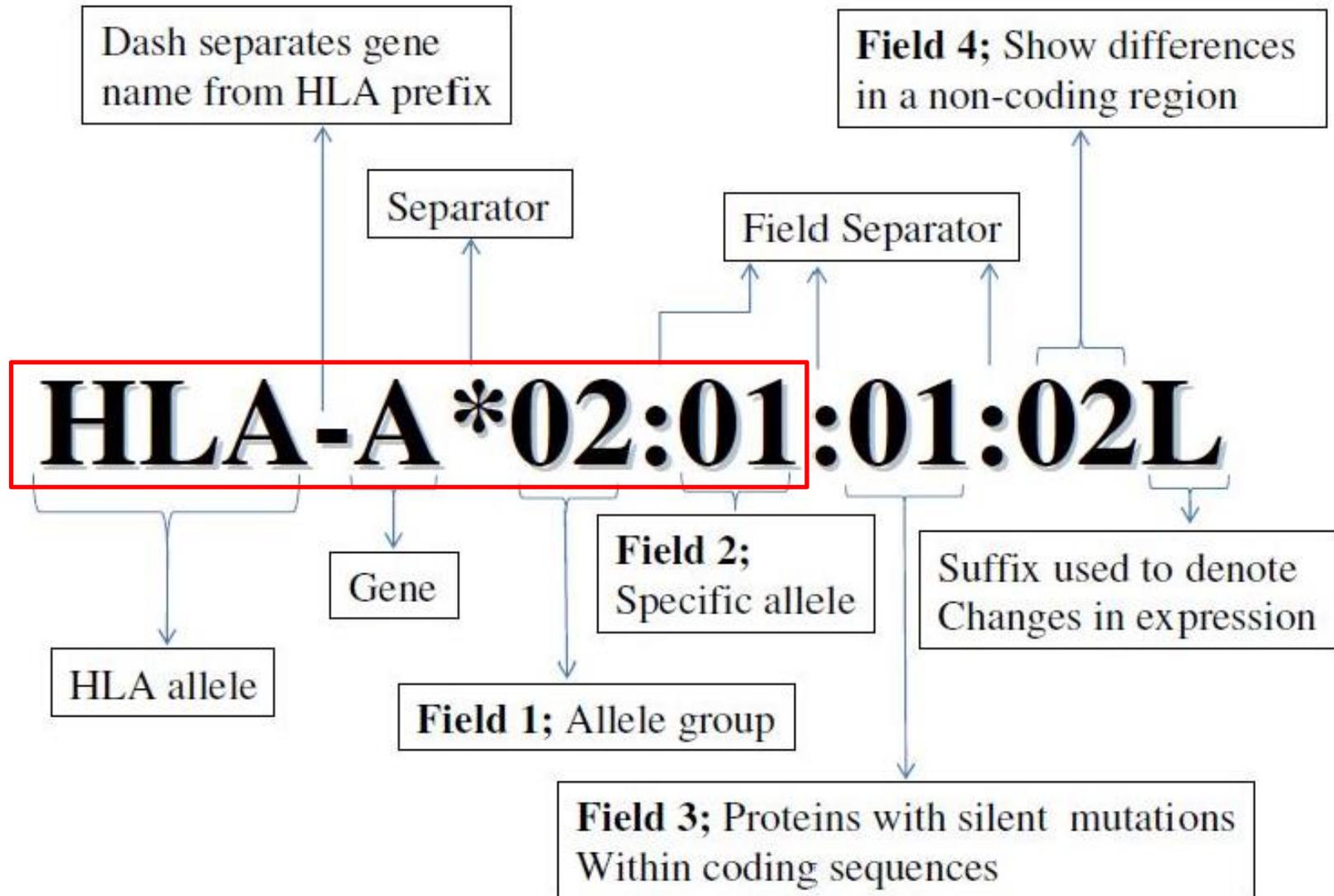
HLA-DRB1\*04:01  
**HLA-DRB1\*04:05**  
HLA-DRB1\*04:10  
HLA-DRB1\*09:01

### Amino acid sequences:

...FL**E**Q**V**K**H**ECHF...  
...FL**E**Q**V**K**H**ECHF...  
...FL**E**Q**V**K**H**ECHF...  
...FL**K**Q**D**K**F**ECHF...

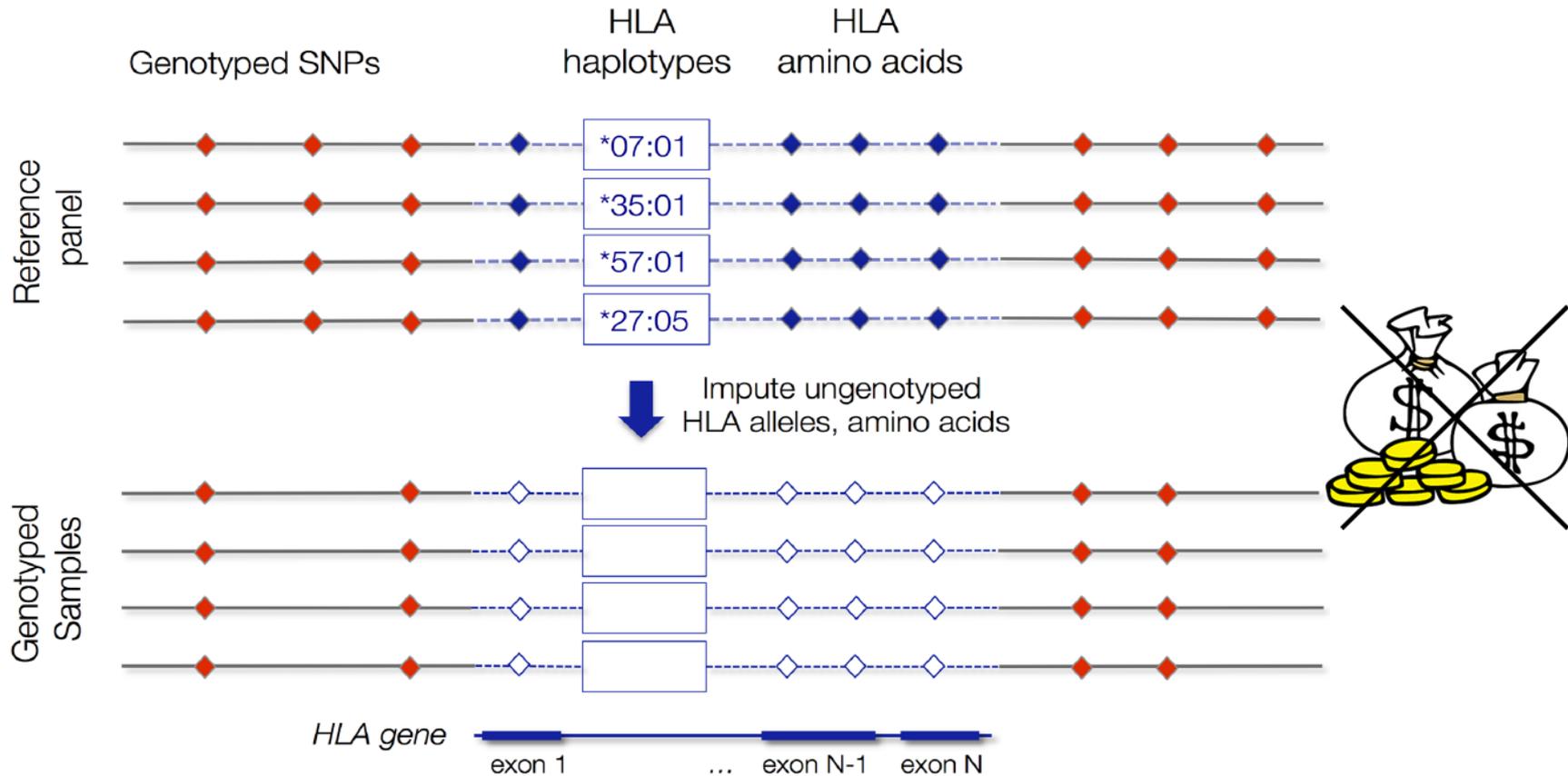
- ・ MHC領域内には、**複数のHLA遺伝子**や**HLA様遺伝子**が存在する。
- ・ 各HLA遺伝子が複数の**HLAアレル** (2-digit/4-digit classical alleles) や**HLAアミノ酸多型**を持つ。
- ・ MHC領域内の原因リスク多型の同定 (fine-mapping) は困難であった。

# HLAアレルの命名方法



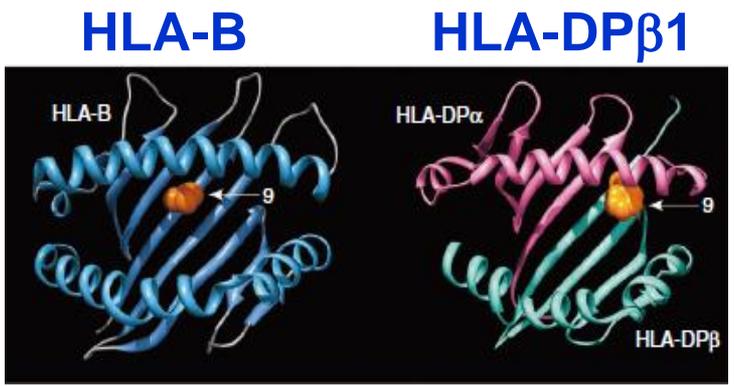
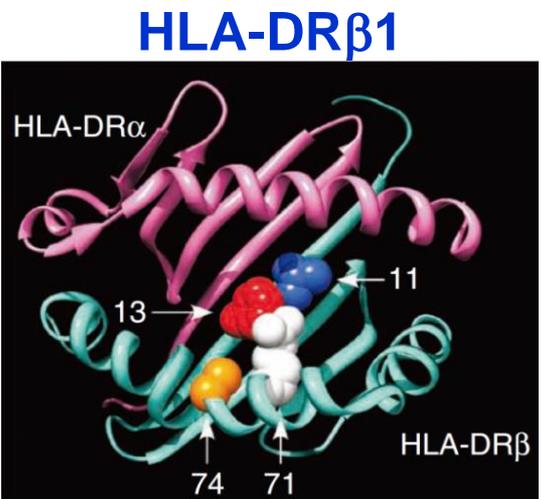
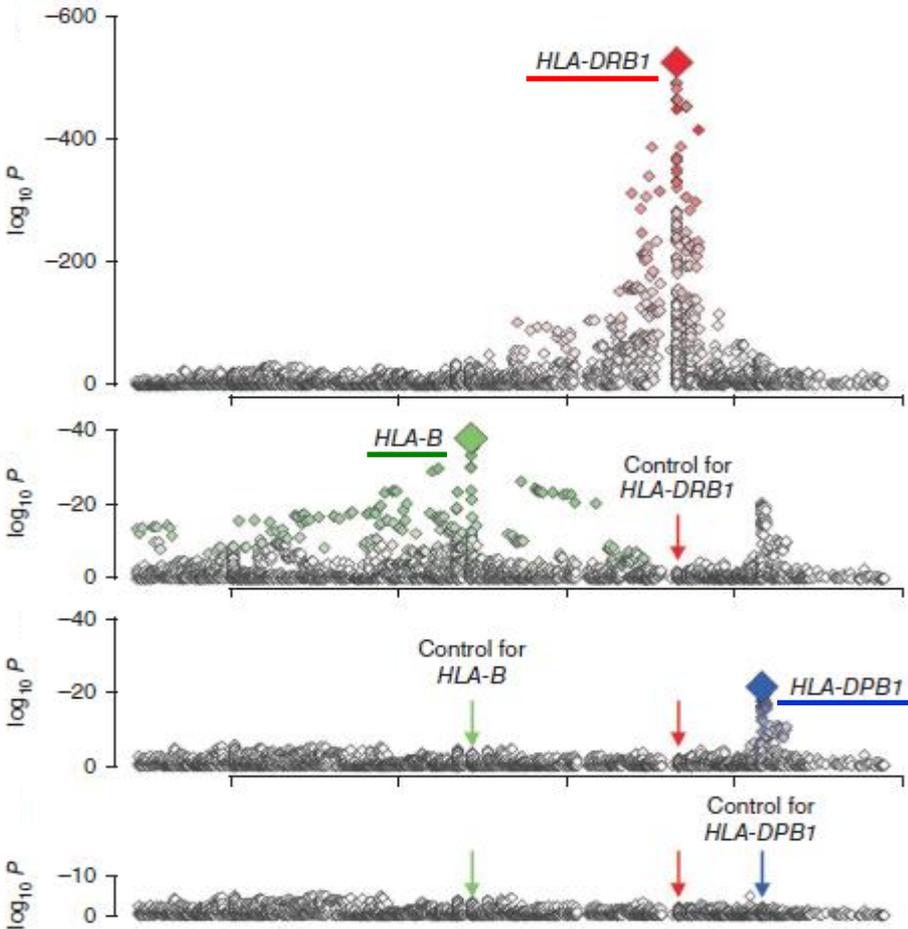
- ・ **4桁(4-digit)のHLAアレル**が特定の**HLA遺伝子アミノ酸配列**に対応
- ・ 配列情報は**IMGT/HLA database** (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>) から取得可能

# HLA imputation法によるHLA遺伝子多型の推定



- ・ HLA遺伝子のタイピングには、高額のアッセイが必要(=~10万円/サンプル)。
- ・ **HLA imputation法** (SNP2HLAソフトウェア)を用いることにより、通常のSNPジェノタイプデータから**追加費用なし**で、HLA遺伝子多型をコンピューター上で高精度で推定することが可能になる。

# HLA imputation法の抗CCP抗体陽性RA GWASへの適用(欧米人)

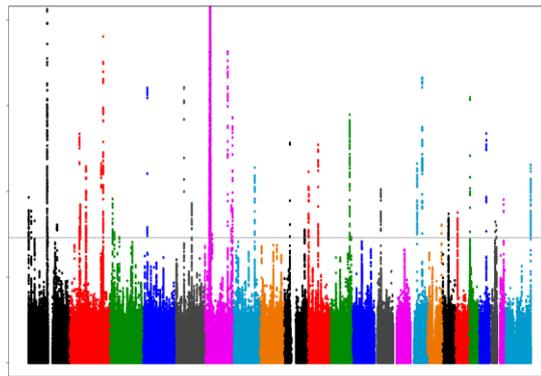


- ・ 欧米人集団の抗CCP抗体陽性RA GWASにHLA imputation法を適用
- (1) **HLA-DRβ1の11, 13番目のアミノ酸多型** が最も有意なリスクを有する。
- (2) **HLA-B, HLA-DPβ1, HLA-A**における独立したリスクが確認された。

(*Nat Genet* Raychaudhuri et al. 2012. *Am J Hum Genet* Han et al. 2014)

# アジア人集団におけるHLA imputation法の実装

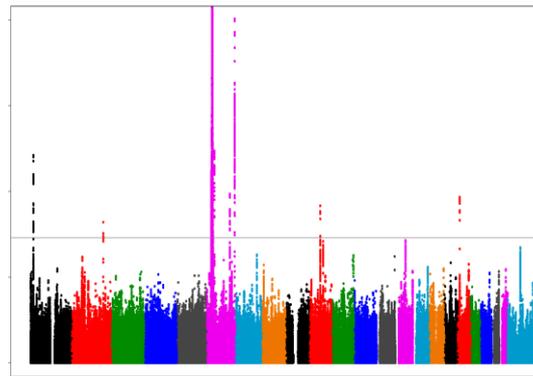
## 欧米人集団GWAS



+

欧米人  
集団HLA  
参照データ

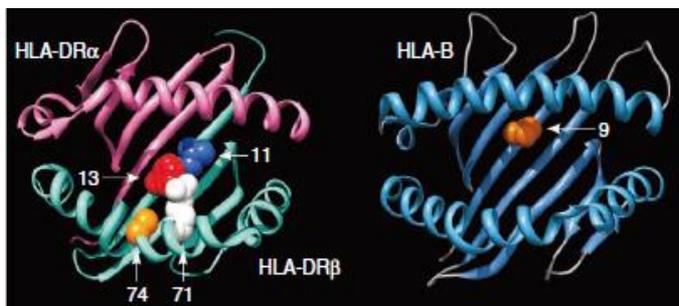
## アジア人集団GWAS



+

アジア人  
集団HLA  
参照データ

HLA imputation



HLA imputation

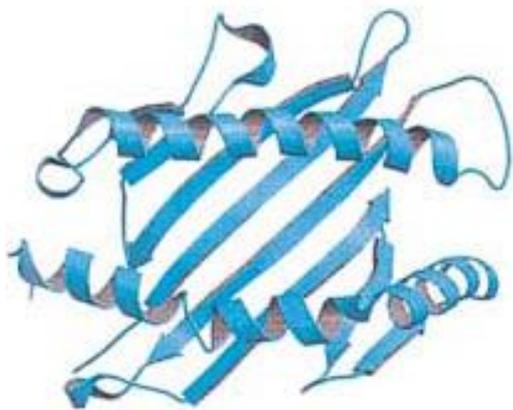


- ・ HLA imputation法の実施には、参照データ(reference panel)が必要。
- ・ アジア人集団においてHLA imputation法を実装するため、**アジア人集団を対象とした参照データを新たに作成**( $n = 530$ )。
- ・ 高精度なHLA imputationを実施可能にした(4-digitアレル一致率: 80-90%)。

# HLA imputation法のHLA様遺伝子(MICA)への拡張

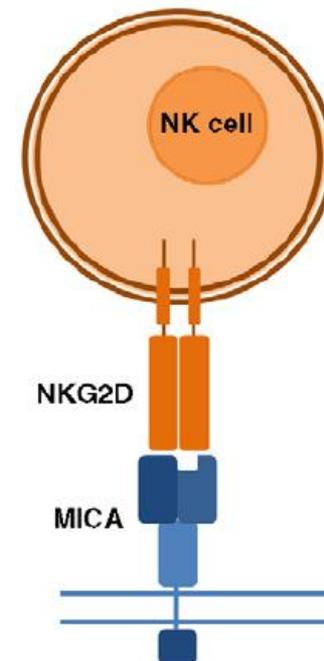
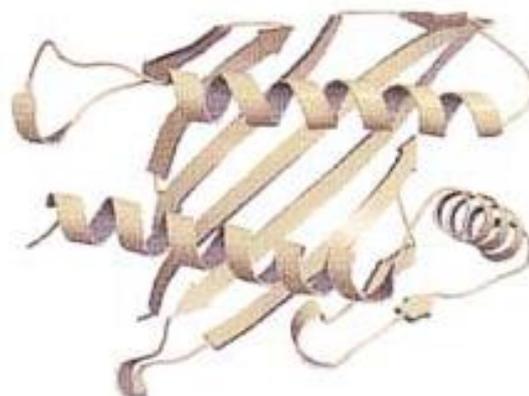
HLA遺伝子

HLA-Cw3



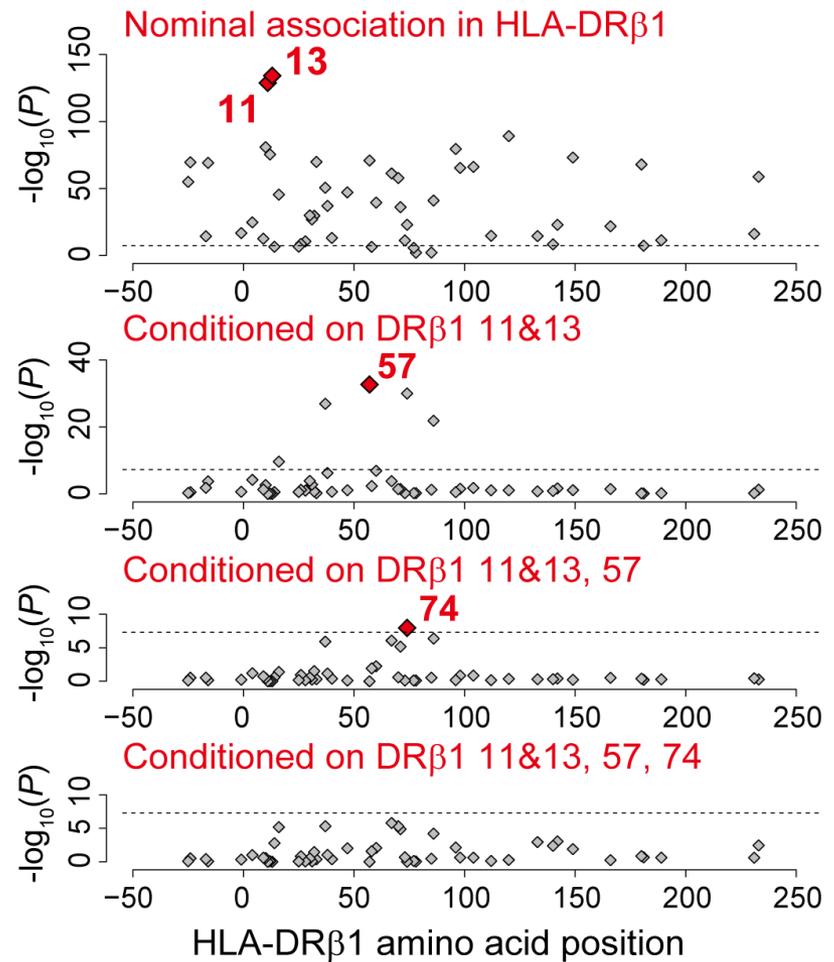
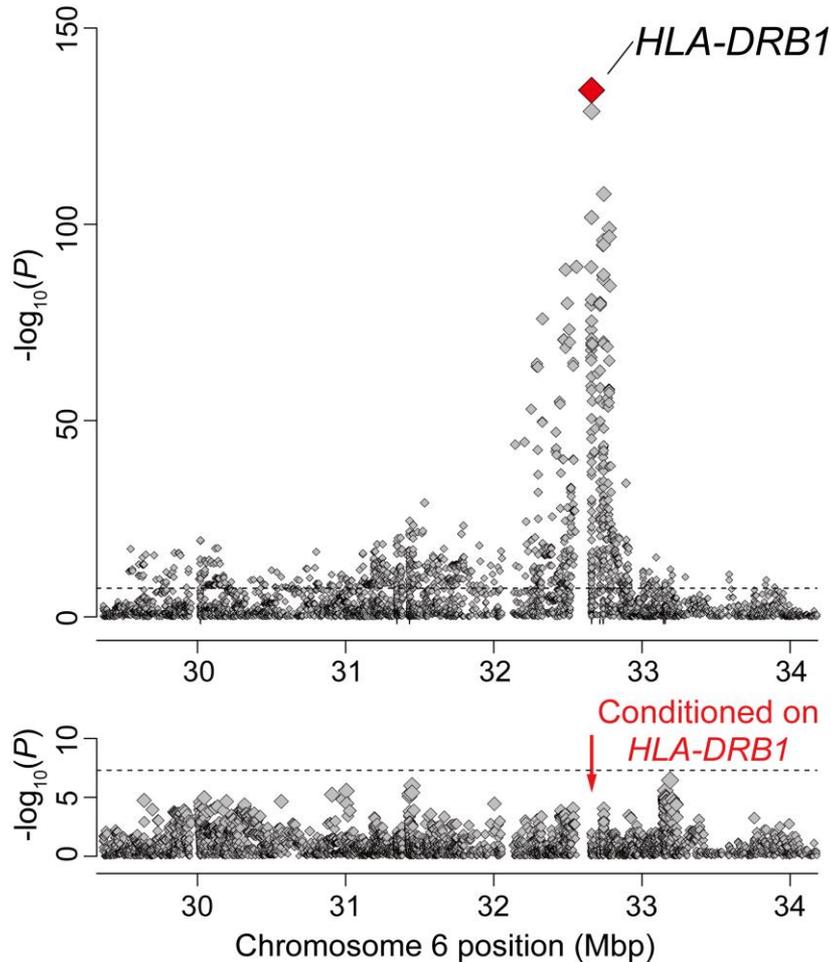
HLA様遺伝子

MICA



- ・ **HLA様遺伝子** (HLA-like gene) である **MICA** (the human MHC class I chain-related gene A) は、HLA遺伝子と類似の構造を持つが、抗原を提示しない。
- ・ 遺伝子多型の構造は、HLA遺伝子とMICAで共通。
- ・ MICA遺伝子多型を含む参照データを作成することにより、**HLA imputation法** を**HLA様遺伝子**に拡張。

# HLA imputation法の抗CCP抗体陽性RA GWASへの適用(アジア人)



- ・アジア人集団における抗CCP抗体陽性RA GWAS(患者群:2,782名、対照群:4,315名)にHLA imputation法を適用。
- ・HLA-DRβ1の11, 13, 57, 74番目のアミノ酸多型における発症リスクを同定。

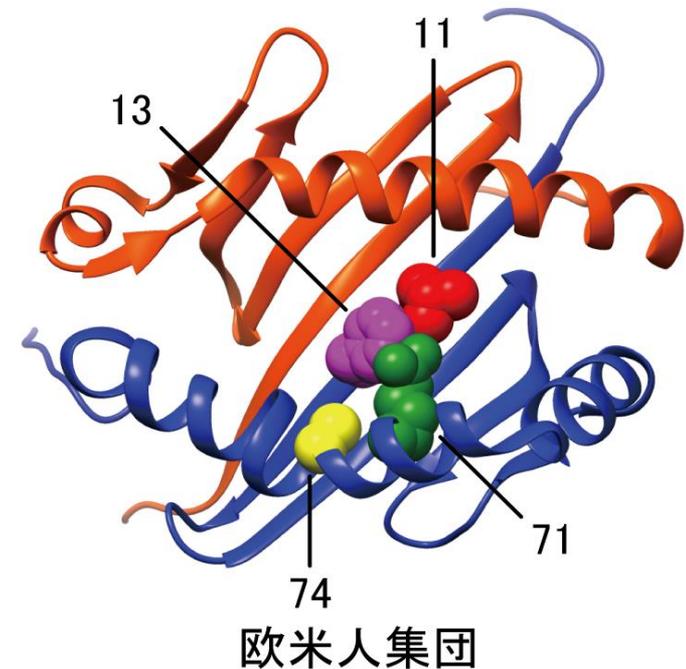
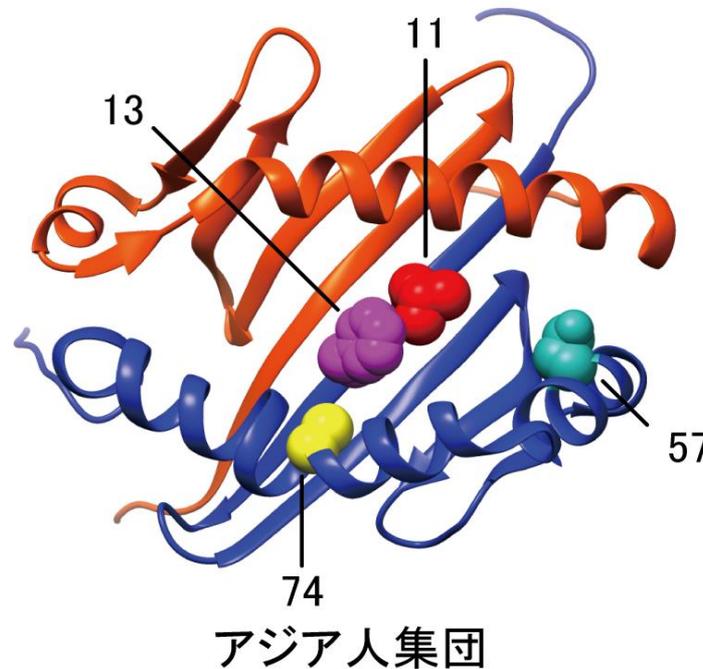
# HLA imputation法の抗CCP抗体陽性RA GWASへの適用(アジア人)

HLAアレル  
に基づく解析

Shared epitope (SE) 仮説: HLA-DRB1\*0401, \*0405, ....  
人種特異的な非SEリスクアレル: HLA-DRB1\*0901, \*03, ....



HLA-DRB1 遺伝子の立体構造上で、関節リウマチの発症リスクを有するアミノ酸配列

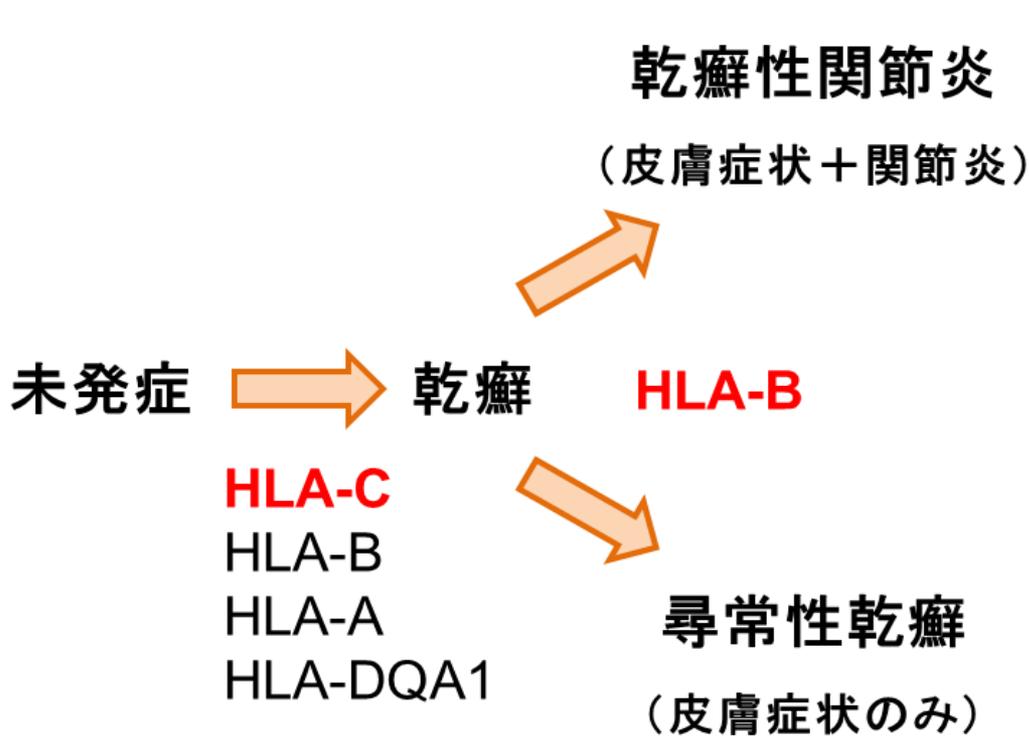


HLAアミノ酸多型  
に基づく解析

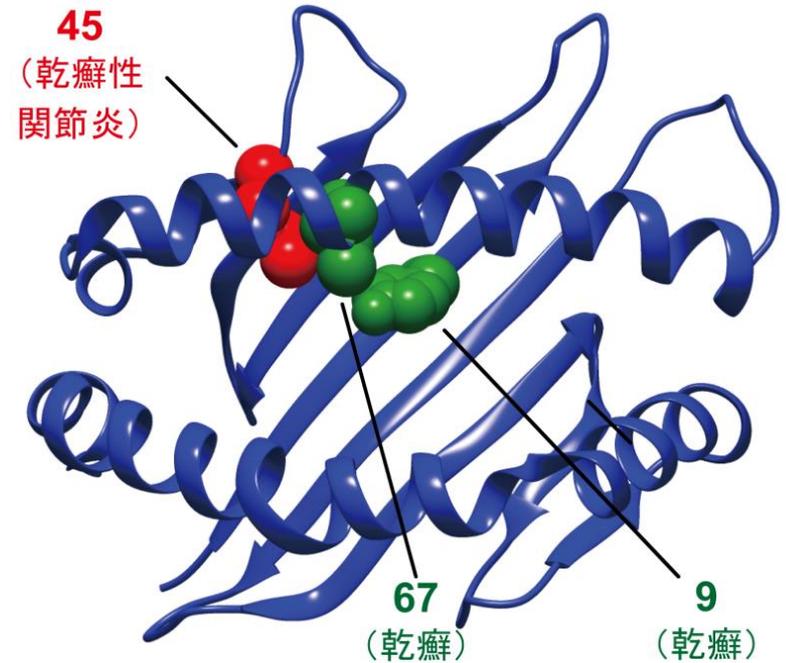
・ HLA imputation法により、HLAアミノ酸多型に基づく抗CCP抗体陽性RAの発症リスクが、**人種間で(予想以上に!!)共有されている**ことが明らかになった。

(*Hum Mol Genet* Okada et al. 2014)

# HLA/MICA imputation法の乾癬への適用



HLA-B 遺伝子上で乾癬および乾癬性関節炎の発症リスクを有するアミノ酸配列



- ・ HLA/MICA imputation法を、欧米人集団における**乾癬 (psoriasis) GWAS**に適用 (患者群: 9,247名、対照群: 13,589名)。
- ・ **乾癬の発症**には**HLA-C**を含む複数のHLA遺伝子が関与。
- ・ **乾癬発症後の病態進展** (乾癬性関節炎/尋常性乾癬)には**HLA-B**が関与。
- ・ 予想に反し、HLA様遺伝子 (MICA) の関与は明らかでなかった。

# 結語

- ・ **HLA imputation法**はMHC領域リスクのfine-mappingに有用である。
- ・ HLA imputation法の、**アジア人集団への適用拡大とHLA様遺伝子への機能拡張**を行った。
- ・ HLAアミノ酸多型に基づく**抗CCP抗体陽性RAの発症リスク**が人種間で共有されていることが明らかになった。
- ・ **乾癬の発症にはHLA-Cが、乾癬発症後の病態進展にはHLA-Bが**関与することが明らかになった。
- ・ **日本人集団特異的な大規模参照データ**の作成と、新たな疾患へのHLA imputation法が期待される。

～ HLA imputationソフトウェア (SNP2HLA)・参照データは下記URLにて公開中 ～

<http://www.broadinstitute.org/mpg/snp2hla/>

# 参考文献

- ・ HLA imputationソフトウェア(SNP2HLA)の論文  
Jia X et al. *PLoS One* 8:e64683, 2013.
- ・ HLA imputation法およびHLA遺伝子多型の関連解析に関する総説  
de Bakker PI et al. *Hum Mol Genet* 21:R29-R36, 2012.
- ・ The IMGT/HLA databaseに関する総説  
Robinson J et al. *Nucleic Acids Res* 41:D1222-D1227, 2013.
- ・ HapMap複数人種サンプルにおけるHLA遺伝子多型の概要の論文  
de Bakker PI et al. *Nat Genet* 38:1166-1172, 2006.
- ・ HLA imputation法の関節リウマチへの適用(欧米人)  
Raychaudhuri S et al. *Nat Genet* 44:291-296, 2012.  
Han B et al. *Am J Hum Genet* 94:522-532, 2014.
- ・ HLA imputation法の関節リウマチへの適用(アジア人)  
Okada Y et al. *Hum Mol Genet* doi:10.1093/hmg/ddu387, 2014.
- ・ HLA/MICA imputation法の乾癬への適用  
Okada Y et al. *Am J Hum Genet* 95:162-172, 2014.

# 謝辞 (敬称略)

## 東京医科歯科大学 疾患多様性遺伝学分野

— 田中敏博 樋口千洋 浦山ケビン 須藤毅顕 山根健治 金井仁弘

## 東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

— 稲澤譲治 松田真希子 佐野雅子

## 東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学教室

— 山本一彦

## 理化学研究所 統合生命医科学研究センター

— 久保充明 高橋篤 鈴木亜香里 高地雄太 鎌谷洋一郎

## Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Broad Institute

— Buhm Han Eli A Stahl

## University of Singapore

— YY Teo