

Title	肺非結核性抗酸菌症の疾患感受性遺伝子の同定・機能解析
Sub Title	Identification and functional analysis of disease susceptibility gene of nontuberculous mycobacterial lung diseases
Author	石井, 誠(Ishii, Makoto)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>非結核性抗酸菌(NTM)症は、難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年本邦では増加傾向にあると、AMED事業にて長谷川直樹教授らが報告した。肺NTM症は自然軽快、増悪を繰り返し、徐々に進行するが、その経過には宿主側の要因と病原菌側の要因がともに関与していることが推察されるが、その病態はいまだ不明な点が多い。やせ型中年以降の女性に多く、人種間の差も指摘されており、肺NTM症の疾患感受性遺伝子の存在が強く示唆される。そこで我々は、肺NTM症患者が多い慶應義塾大学病院をはじめとする4施設にて末梢血単核細胞(PBMC)から得られたDNAを集積し、肺NTM症の疾患感受性遺伝子候補を探索することを目的として、SNPアレイを施行した。NTM患者482例とコントロール検体418例に関してケースコントロール関連解析を行い、すでにゲノムワイド関連解析(GWAS)の有意水準を満たす遺伝子AのSNPを1個発見していたが、本年度、再現性確認の為にreplication studyを行い、再現性を確認した。今後はさらに未施行の検体に関してもGWASを行うとともに、疾患感受性候補遺伝子の機能解析を進めていきたい。</p> <p>Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung diseases are refractory and chronic progressive pulmonary infectious diseases. The number of the patients with NTM lung diseases in Japan is reported to have increased through nation wide surveillance by Professor Naoki Hasegawa and colleagues. NTM lung diseases show repeated spontaneous remission and exacerbation, resulting in chronic progression. Its pathogenesis is still unclear although both pathogen factor and host factor are speculated to contribute to the pathogenesis of NTM lung diseases. Since thin, and middle-aged or elderly women are susceptible to NTM lung disease, it is highly probable that there are susceptible genes for NTM lung disease. We performed genome-wide association study (GWAS) using PBMCs obtained from 482 patients and 418 healthy controls. We have already found a candidate gene A for disease susceptible gene of NTM lung disease. In this year, we performed replication study and confirmed the results, In next year, we are planning to perform additional replication study using new samples and investigate the function of the candidate gene.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000002-20170306

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	1,800 千円
	氏名	石井 誠	氏名 (英語)	Makoto Ishii		
研究課題 (日本語)						
肺非結核性抗酸菌症の疾患感受性遺伝子の同定・機能解析						
研究課題 (英訳)						
Identification and functional analysis of disease susceptibility gene of nontuberculous mycobacterial lung diseases						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
石井 誠 (Makoto Ishi)		医学部・呼吸器内科・専任講師(学部内・有期)				
長谷川 直樹 (Naoki Hasegawa)		医学部・感染制御センター・教授				
小崎 健次郎 (Kwnjiro Kosaki)		医学部・臨床遺伝学センター・教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年本邦では増加傾向にあると、AMED 事業にて長谷川直樹教授らが報告した。肺 NTM 症は自然軽快、増悪を繰り返し、徐々に進行するが、その経過には宿主側の要因と病原菌側の要因がともに関与していることが推察されるが、その病態はいまだ不明な点が多い。やせ型中年以降の女性に多く、人種間の差も指摘されており、肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子の存在が強く示唆される。そこで我々は、肺 NTM 症患者が多い慶應義塾大学病院をはじめとする 4 施設にて末梢血単核細胞(PBMC)から得られた DNA を集積し、肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子候補を探索することを目的として、SNP アレイを施行した。NTM 患者 482 例とコントロール検体 418 例に関してケースコントロール関連解析を行い、すでにゲノムワイド関連解析(GWAS)の有意水準を満たす遺伝子 A の SNP を 1 個発見していたが、本年度、再現性確認の為に replication study を行い、再現性を確認した。今後はさらに未施行の検体に関しても GWAS を行うとともに、疾患感受性候補遺伝子の機能解析を進めていきたい。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung diseases are refractory and chronic progressive pulmonary infectious diseases. The number of the patients with NTM lung diseases in Japan is reported to have increased through nation wide surveillance by Professor Naoki Hasegawa and colleagues. NTM lung diseases show repeated spontaneous remission and exacerbation, resulting in chronic progression. Its pathogenesis is still unclear although both pathogen factor and host factor are speculated to contribute to the pathogenesis of NTM lung diseases. Since thin, and middle-aged or elderly women are susceptible to NTM lung disease, it is highly probable that there are susceptible genes for NTM lung disease. We performed genome-wide association study (GWAS) using PBMCs obtained from 482 patients and 418 healthy controls. We have already found a candidate gene A for disease susceptible gene of NTM lung disease. In this year, we performed replication study and confirmed the results. In next year, we are planning to perform additional replication study using new samples and investigate the function of the candidate gene.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, Suzuki S, Sugiura H, Yamada Y, Nishimura T, Fujiwara H, Funatsu Y, Uwamino Y, Kamo T, Tasaka S, Betsuyaku T, Hasegawa N.	The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases.	BMC Infect Dis	2017			
Kamata H, Asakura T, Suzuki S, Namkoong H, Yagi K, Funatsu Y, Okamori S, Uno S, Uwamino Y, Fujiwara H, Nishimura T, Ishii M, Betsuyaku T, Hasegawa N.	Impact of Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection on Health-related Quality of Life in Mycobacterium avium Complex Lung Disease.	BMC Pul Med	2017			
Asakura T, Ishii M, Ishii K, Suzuki S, Namkoong H, Okamori S, Kamata H, Yagi K, Funatsu Y, Betsuyaku T, Hasegawa N.	Health-related QOL of elderly patients with pulmonary M. avium complex disease in a university hospital.	Int J Tuberc Lung Dis.	2018			
八木 一馬, 南宮 湖, 朝倉 崇徳, 鈴木 翔二, 岡森 慧, 上菱 義典, 浅見 貴弘, 船津 洋平, 藤原 宏, 鎌田 浩史, 西村 知泰, 石井 誠, 長谷川 直樹.	過敏性肺炎様の陰影を伴い増悪した肺 Mycobacterium avium complex 症の一例	第 92 回日本結核病学会総会	2017			

学外研究協力者リスト

研究協力者氏名	所属	研究分担課題
南宮 湖	慶應義塾大学医学部呼吸器内科・共同研究員	研究計画の遂行・実施
星野 仁彦	国立感染症研究所感染制御部第6室・室長	DNA の抽出・保存・管理、結果解釈
工藤 翔二	結核予防会附属複十字病院・院長	本研究の遂行（症例集積）、結果解釈
小川 賢二	東名古屋病院	本研究の遂行（症例集積）、結果解釈
高崎 仁	国立国際医療研究センター 呼吸器科	本研究の遂行（症例集積）、結果解釈
徳永 勝士	東京大学医学部人類遺伝学教室・教授	遺伝子多型の網羅的解析（GWAS）
角田 茂	東京大学農学部実験動物学研究室・准教授	CRISPR/CAS9 によるノックアウトマウスの作成