



## ベーチェット病の発症に遺伝子「*IL10*」, 「*IL23R/IL12RB2*」 が関与することを世界で初めて発見

### 研究成果のポイント

- ・ ベーチェット病の発症に関与する遺伝子の特定に成功
- ・ ベーチェット病の発症メカニズムの解明および新たな治療薬の開発の進展に期待

### 研究成果の概要

北海道大学大学院医学研究科の大野重昭特任教授（医学専攻炎症眼科学講座）は、横浜市立大学の水木信久教授らと共同で、難治性炎症性疾患であるベーチェット病の発症に関与する遺伝子の特定に成功しました。

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の4つを主症状とする慢性再発性の難治性炎症性疾患で、特に眼症状は重篤であり、失明率が高い難病となっています。

大野特任教授らは、日本人集団を対象としたゲノムワイド相関解析により、「*IL10*」と「*IL23R/IL12RB2*」の2遺伝子領域の一塩基多型（SNP：Single Nucleotide Polymorphism）\*1がベーチェット病発症と強く関係していることを世界で初めて突き止めました。

今後、発症病態や発病後の経過、治療成績や視力予後との関係を調べていくことで、ベーチェット病の発症メカニズムの解明や新たな治療薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

### 論文発表の概要

研究論文名： Genome-wide association studies identify *IL23R/IL12RB2* and *IL10* as Behçet's disease susceptibility loci（ゲノムワイド相関解析によるベーチェット病感受性遺伝子領域としての *IL10* および *IL23R/IL12RB2* 検索）

著者：氏名（所属） 水木信久（横浜市立大学医学部眼科学）、大野重昭（北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学）ら（Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song Y-W, Lee E-B, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H）

※本研究は、厚生労働省難病特定疾患「ベーチェット病研究班補助金」研究費、文部科学省科学研究費、厚生労働省難病特定疾患「ベーチェット病研究班」研究費科学技術振興調整費、独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究などの助成により3カ国（日本、韓国、フランス）の共同研究として行われました。

公表雑誌： *Nature Genetics* <http://www.nature.com/ng/index.html>

公表日：日本時間（現地時間）2010年7月12日午前3時（英国時間2010年7月11日午後6時）

## 研究成果の概要

### (背景)

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の4つを主症状とする慢性再発性の難治性炎症性疾患です。特に眼症状は重篤で、失明率が高い難病となっています。ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸から中近東、東アジアに至る北緯30度から北緯45度付近のシルクロード沿いの地域で多く発症する疾患であり、別名シルクロード病とも呼ばれます。日本やトルコはベーチェット病の最多発国であり、特に北海道は日本の中でも最も発症率が高い地域となっています。ベーチェット病の発症メカニズムは明らかになっていませんが、その発症には、遺伝因子と環境因子が関与することが知られています。

### (研究手法)

横浜市立大学医学部眼科学の水木信久教授、および北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座の大野重昭特任教授らの研究グループは、ヒトゲノム全体に分布する約50万個の一塩基多型(SNP)について、日本人患者集団612人と日本人非患者集団の740人を対象にゲノムワイドなケース・コントロール相関解析<sup>\*2</sup>を実施しました。その後、トルコ人患者集団1,215人とトルコ人非患者集団1,279人、および韓国人患者集団119人と韓国人非患者集団140人をも対象に追認試験を行いました。

### (研究成果)

日本人集団を対象としたゲノムワイドなケース・コントロール相関解析により、「*IL10*」と「*IL23R/IL12RB2*」の2遺伝子領域のSNPがベーチェット病発症と強く関係していることを突き止めました。トルコ人集団と韓国人集団を対象とした追認試験の結果、この*IL10*と*IL23R/IL12RB2*は人種を超えてベーチェット病発症に深く関わる事が明らかになりました。これら遺伝子領域のわずかな違い(SNP)により、ベーチェット病の発症リスクが約1.4~1.5倍に高まることが分かりました。

### (今後への期待)

今回の研究成果は、*IL10*および*IL23R*または*IL12RB2*を介した免疫応答がベーチェット病の発症に深く関与することを示唆する世界で初めての研究成績です。今後、発症病態や発病後の経過、治療成績や視力予後との関係を調べていくことで、ベーチェット病の発症メカニズムの解明や新たな治療薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究科医学専攻炎症眼科学講座 特任教授・大野 重昭 (おおの しげあき)

〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

TEL: 011-706-5944 FAX: 011-706-5948 E-mail: sohno@med.hokudai.ac.jp

北海道大学総務部広報課

TEL: 011-706-2610 FAX: 011-706-4870 E-mail: kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 補足説明

- \* 1 一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)  
ヒトゲノムは 30 億塩基対の DNA からなるとされているが、個々人を比較するとそのうちの 0.1%の塩基配列に違いがあると見られており、これを遺伝子多型と呼ぶ。遺伝子多型のうち、1つの塩基が、他の塩基に変わるものを一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) と呼ぶ。遺伝子多型のタイプにより遺伝子をもとに体内で作られる酵素などのタンパク質の働きが微妙に変化し、疾患のかかりやすさや医薬品への反応に変化が生じる。
- \* 2 ケース・コントロール相関解析  
疾患の発症に関与する遺伝子を特定する方法の1つ。疾患を持つ群（ケース）と疾患を持たない群（コントロール）の間で遺伝子多型の頻度に差があるかどうかを統計学的に比較する解析方法。