

免疫系多重遺伝子群の膠原病 missing heritabilityへの寄与

川崎 紗

筑波大学医学医療系生命医科学域 分子遺伝疫学研究室

【研究の背景】

全身性エリテマトーデス(SLE)や全身性強皮症などの膠原病の発症には、複数の遺伝要因が寄与している。近年、ゲノムワイド関連研究(GWAS)により多数の膠原病疾患感受性遺伝子が見出されたが、なお未解明の遺伝要因が多く残されている(missing heritability)。われわれは、以前よりヒト染色体 19q13.4 上にクラスターを形成する *Leukocyte Immunoglobulin (Ig)-Like Receptor (LILR)* 遺伝子ファミリーに着目して研究を行っており、*LILRB1*, *LILRA2* と関節リウマチ、SLE、ANCA 関連血管炎との関連を報告している(Kuroki et al., 2005, Mamegano et al., 2008)。ペア型受容体である LILR には、活性化型、抑制型、分泌型が存在し、免疫反応の制御に関わっている。LILR は、ファミリー遺伝子間の相同性が非常に高いため、GWAS に用いるマイクロアレイ法によるタイピングでは解析が困難であると考えられ、GWAS では同定し得ない新規の疾患感受性 SNP がこの領域に存在する可能性が考えられる。そこで、本研究では、「LILR 遺伝子群が膠原病における missing heritability に寄与している」という仮説のもとに、膠原病を対象とした疾患関連研究を施行した。

【目的】

LILR 遺伝子および *LILR* 関連遺伝子と膠原病疾患感受性との関連の有無を明らかにし、上述の仮説の検証を行う。

【方法】

SLE 患者、全身性強皮症患者、健常者の末梢血から抽出したゲノム DNA を用いて、*LILR* 遺伝子および *LILR* 関連遺伝子多型の遺伝子型を決定し、疾患関連研究を施行した。遺伝子型タイピングは DigiTag2 法、TaqMan 法、PCR 法により行った。

【結果】

形質細胞様樹状細胞に発現する *LILRA4* は SLE の病態において重要な役割を果たす I 型インターフェロンの産生に抑制的に働くことから、SLE の発症に寄与する可能性が考えられる。*LILRA4* 遺伝子と SLE 疾患感受性との関連を明らかにするために、*LILRA4* 領域に位置する 12 個の一塩基多型(SNP)について関連解析を行ったところ、*LILRA4* 遺伝子下流の SNP rs7259036 と SLE の有意な関連が検出された($P=3.8\times 10^{-4}$)。関連の確認を行うために独立のサンプルセットを用いた解析を行ったところ、メタアナリシスにおいて有意な関連が認められた($P=0.0030$)。さらに SLE の臨床症状との関連を検討したところ、腎症合併 SLE 群($P=0.0016$)、抗 dsDNA 抗体陽性 SLE 群(0.0023)において関連が認められた。

LILRA4 のリガンドである BST2 は、SLE 患者の末梢血中で発現増加が認められる。BST2 のタグ SNP について SLE との関連研究を施行したが、有意な関連は検出されなかった。

LILR ファミリーの中で唯一の分泌型である *LILRA3* には、遺伝子の大部分を欠失する多型が存在し、欠失多型頻度は、日本人集団で顕著に高い(71%) (Hirayasu et al., 2006)。国外のグループにおいて、多発性硬化症やシェーグレン症候群、SLE との関連が報告されている。われわれも、*LILRA3* 欠失多型が全身性強皮症と関連することを 2014 ACR/ARHP Annual Meeting にて報告している(Hachiya et al., 2014)。本研究では、*LILRA3* のリガンドの一つである非古典的 MHC クラス I の

HLA-G について解析を行った。*HLA-G* 遺伝子の 3'非翻訳領域には 14 塩基の挿入欠失多型(14bp indel)が存在し、膠原病との関連も報告されている。14bp indel 多型と全身性強皮症との関連を検討したところ、肺高血圧合併群において有意な関連が検出された($P=0.019$)。

【考 察】

LILR 遺伝子領域に新規の膠原病感受性 SNP が存在する可能性が示唆された。本研究により関連の検出された *LILRA4* SNP は遺伝子間領域に存在するため、近傍遺伝子の発現に影響を及ぼすことが予想される。*LILRA4* の機能的重要性と SNP が *LILRA4* 近傍に位置することを考慮すると、SLE リスクアリルが、*LILRA4* の遺伝子発現と関連する可能性が高いが、今後の解析により SNP の機能的影響を明らかにする必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後、本研究で関連が見出された多型が膠原病の疾患感受性多型の一つとして確立されれば、それらの多型は疾患発症予測に有用なマーカーとなり得る。また、感受性多型が疾患発症と関連する分子メカニズムが明らかになれば、新規治療薬開発への応用も期待できる。

【参考・引用文献】

- Kuroki et al., Hum Mol Genet. 2005, 14:2469-2480.
Mamegano et al., Genes Immun. 2008, 9:214-223.
Hirayasu et al., Hum Genet. 2006, 119:436-443.