

## リウマチ発症における遺伝的要因

中島 衡 九州大学第一内科

(2001年、第2回博多リウマチセミナー)

関節リウマチの最終的な症状の発現は、滑膜に浸潤した細胞、あるいは滑膜の細胞からサイトカインが出るということによってほとんどが説明できます。実際にTNFを多量に産生するマウスは、関節炎を呈することが示されています<sup>1)</sup>。したがって問題は、なぜ関節リウマチでは、炎症性サイトカインが出るのかということになります。関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患は、遺伝的要因に環境要因が加わって発症すると考えられておりますので、多くの炎症性サイトカインを放出する事に関して、遺伝的要因が絡んでいるということになります。遺伝的要因といいますが、単一遺伝子によって規定されている遺伝病とは異なり、多くの遺伝子多型が関与する病態であろうと考えられます。

最も関与が認められている多型はHLA-DR多型です<sup>2)3)</sup>。DR $\beta$ 1鎖の70-74番目に位置するQR (or K) RAAというShared epitope配列を有する人では、この部分に病因となる抗原が結合し、機序ははっきり証明されておきませんが、T細胞が抗原認識し、サイトカイン産生、単球、好中球の活性化から滑膜破壊へ繋がるものと考えられております。しかし、Shared epitope配列を有しても関節リウマチを呈しない人も多数おられ、またShared epitope配列を有していなくても、関節リウマチとなる方も居られるのが実際です。HLA遺伝子は、関節リウマチにおける遺伝的リスクの30%といわれています。

このような状況の中、ゲノム全体をスキャンして、関節リウマチの疾患遺伝子を同定しようという試みがなされ、ゲノム上に散在するマイクロサテライト多型を利用した検索法により、第1染色体、第8染色体、X染色体上に疾患遺伝子座の存在が強く示唆される結果が出ております<sup>4)</sup>。実際の責任遺伝子の同定は、現在進行中とのことです。

ゲノム全体をスキャンするのではなく、病態に関連すると考えられる遺伝子の多型との関連解析も盛んに行われております。ここでは、Th1細胞で産生されるサイトカインのIFN- $\gamma$ 遺伝子多型との関連解析を紹介します。IFN- $\gamma$ は、T細胞やNK細胞から放出されるサイトカインであり、特異的受容体を介して、Th0 CD4 T細胞をTh1細胞へ分化させ、CD8 T細胞を活性化する役割を果たします。B細胞に関しては、サブクラススイッチを促します。またMHC class I、IIの発現増強を促し、血管内皮の活性化や接着因子の発現増強を行います。関節リウマチ病態における意義は未だ定かではありません。このIFN- $\gamma$ 遺伝子の第一イントロンには、二塩基繰り返し配列(CA) $n$ が存在し、この繰り返し数 $n$ に多型が存在します。この多型と関節リウマチの重症度の間に関連があることが示されました<sup>5)</sup>。つまり、ある特定のIFN- $\gamma$ 遺伝子を有する人は、それを有さない人よりも関節リウマチが重症化するというものです。はっきりとした機序は未だ明らかではありませんが、それぞれの個人が有するIFN- $\gamma$ 遺伝子によって、遺伝的に規定されたIFN- $\gamma$ 産生量が異なり、その違いが関節リウマチの重症度となって反映されると考えられます。同様な遺伝子多型との関連は、TNF $\alpha$ でも認められており<sup>6)</sup>、これらの遺伝的多型の絡み合いで病態の重症度が決定されるものと理解されつつあります。つまり、それぞれ個人の遺伝子多型を明らかにできれば、その個人に関する予後を予測でき、治療法の選択にも役に立つ可能性が出てきたということです。

### 【文献】

- 1) Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris D, Kollias G : Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor : a predictive genetic model of arthritis. EMBO 10(13) : 4025-31, 1991
- 2) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ : The shared peptide hypothesis : an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 30 : 1205-13, 1987
- 3) Weyand CM, Hicok KC, Conn D, Goronzy JJ : The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 117 : 801-806, 1992
- 4) 塩沢俊一、塩沢和子 : 慢性関節リウマチの発症病理—炎症から骨破壊へ— 臨床遺伝学的立場から 日本内科学会雑誌89(10) : 2054-2063, 2000
- 5) Khani-Hanjani A, Lacaille D, Hoar D, Chalmers A, Horsman D, Anderson M, Balshaw R, Keown PA : Association between dinucleotide repeat in non-coding region of interferon-gamma gene and susceptibility to, and severity of, rheumatoid arthritis. Lancet 356 : 820-25, 2000
- 6) Danis VA, Millington M, Hyland V, Lawford R, Huang Q, Grennan D : Increased frequency of the uncommon allele of a tumour necrosis factor alpha gene polymorphism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Disease Markers 12 : 127-33, 1994