

RA 発症におけるX染色体の役割

末松 栄一 国立病院九州医療センター膠原病内科
(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)は遺伝的素因に様々な環境因子が加わって発症すると考えられている多因子疾患である。単一遺伝子疾患と違い病気の原因となる疾患感受性遺伝子については多数が予想され、中でも特に HLA-DRB1 遺伝子などが重要視されていた。最近、ゲノムワイドな疾患感受性遺伝子の検索が進み、罹患同胞対を用いた連鎖解析が米国、ヨーロッパ、英国および日本の塩沢らにより相次いで報告された。塩沢らはさらに、X染色体の連鎖領域をマイクロサテライトマーカを用い、より詳細に解析し、Dbl プロトオンコジーン領域に強い連鎖がみられることを報告した。X染色体上の Dbl プロトオンコジーンは Guanine nucleotide exchange factor (GEF) 活性を有し、低分子量 G タンパク質の 1 群である Rho ファミリーの Rho、Cdc42、Rac などに作用し、食細胞の運動、貪食能などをコントロールしていると考えられている。この遺伝子の変異により、好中球やマクロファージなどの機能異常が引き起こされ、炎症が遷延することが推察されており、RA の発症の原因の 1 つと考えられている。

1. 遺伝子に関する医学 / 医療関連データベース 1)

LocusLink (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/>)

遺伝子についての総合的データベース、米国 NCBI (National Center for Biotechnology information 研究所) で開発

遺伝子の配列情報、染色体上の位置情報、それに関する疾患情報等

OMIM (on-line mendelian inheritance in man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin/>)

ヒトの遺伝子疾患のデータベース、MIM は Johns Hopkins 大の McKusick 教授が執筆中
疾患原因遺伝子、疾患の表現型、遺伝の形式、染色体上での位置、多型情報等

HGREP (human genome RE construction project, <http://hgrep.ims.u-tokyo.ac.jp/>)

理化学研究所ゲノム科学総合研究センター / 東京大学医化学研究所、日本のデータベース

2. RA と遺伝子

(1) HLA

HLA は RA の遺伝素因の 1/3 を占めると推定されている 2)。HLA-DR β鎖 70 ~ 74 番目に QKRAA、QRRAA、RRRAA の共通のアミノ酸配列(shared epitope) 3)を持つと RA の発症率が高くなったり、あるいは allele を 2 つ持つ(ホモ)場合は関節破壊が高度であったり、関節外症状がでやすいとされている。

(2) サイトカイン

RA の病態に必要な役割を持つ炎症性サイトカインあるいはそのレセプターの遺伝子多型に関する研究が進んでいる。

IL-1 (2q13)、IL-2 (4q26-27)、IFN γ(12q24.1)、TNF α(HLA III)、TNF α RI (12p13)、R II(1p36)

3. ゲノムワイドな疾患感受性遺伝子の検索

(1) マイクロサテライトマーカー解析

マイクロサテライトとはヒト染色体上で 2 から 4 塩基よりなる基本配列が数十回反復する場所で、全染色体上で 100 キロ塩基(kb)に 1 つ存在している。ある疾患と特定のマイクロサテライトのパターンが関連を示した場合、そのマイクロサテライトの近くに存在する遺伝子が疾患感受性遺伝子である可能性が高くなる。検出法としては PCR を用いる。連鎖解析における有用性が高いが疾患感受性に対する検出力は SNP (Single Nucleotide Polymorphism) に劣る。

(2) 罹患同胞対検索法

同じ病気に罹患した兄弟姉妹(罹患同胞対)は疾患感受性遺伝子を共有している可能性が高いことが想定され、感受性遺伝子と連鎖したマーカーの偏差も高くなることを利用した連鎖解析の 1 つ。

非メンデル遺伝様式に対するノンパラメトリック解析では2人以上の患者が存在する多数の家系が必要とされる。

(3) 疾患感受性遺伝子の報告例

報告者 (報告年)	グループ名	調査家系数 /同胞対数	マイクロサテラ イトマーカ-数	候補遺伝子数 (染色体領域)
Cornelis ⁴⁾ (1998)	The European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (ECRAF)	97/114	309	15 (HLA, 1p36-pter, 1q31-32, 2p13-pter, 2q33-37, 3q13, 5q32-33, 6q21-23, 12p 13-q24, 13q31-qter, 16p12, 18q12, 18q 22-23, 22q11, Xq27) 特にHLAと3q13
Shiozawa S ⁵⁾ (1998)	神戸大学	41	358	3 (1p36, 8q23, Xq24-27)
Barton A ⁶⁾ (2000)	Manchester大学 (英国)	200/152		1 (17q22)
Jawaheer D ⁷⁾ (2001)	North American Rheumatoid Arthritis Consortium (NARAC)	257/301	379	6 (HLA&1q43-44, 4q, 12p13, 16q24.1, 17q22), X? 特にHLA, 4q, 17q22

chromosome	報告者(文献番号)	候補遺伝子
1p36	4,5	TNF α RII, RA1 (Death receptor 3) ⁸⁾
3q13	4	CD80, CD86 ⁴⁾
6p21.31	4,7	HLA
12p13	4,7	TNF α R I
16q24	4,7	
17q22	6,7	
Xq24-27	4,5	CD40L, RA3 (Dbl) ⁸⁾

*最初の23候補領域の1つ

4. X染色体とRA

(1) X染色体上の Dbl プロトオンコジ-ン

Dbl オンコジ-ン

1985年 Aaronson らによりヒト diffuse B cell lymphoma 由来の DNA から単離されたオンコジ-ン。MW66kD、478 アミノ酸。プロトオンコジ-ンの N 末端 497 アミノ酸が 50 アミノ酸に置換されている。低分子量 G タンパク質を活性化する Guanine nucleotide exchange factor (GEF) 活性を有することが報告され、トランスフォーミング活性との関連が想定される。

Dbl プロトオンコジ-ン

1988年ヒト脳幹より単離される。MW115kD、925 アミノ酸。通常のトランスフォーミング活性はオンコジ-ンに比べ非常に低いが、N 末端を欠失した変異型はオンコジ-ンと同程度のトランスフォーミング活性を有する。細胞内においては Rho、Cdc42、Rac などの Rho ファミリーの働きをコントロールしていると考えられる。

RA 患者における Dbl プロトオンコジ-ン遺伝子⁸⁾

第22と第23エクソンの間のイントロンに C/T SNP が生じることにより、エクソンスキッピング、フレームシフトをきたす。その結果、通常より65アミノ酸少ないポリペプチド鎖が生成される。

(2) 低分子量 G タンパク質 (Ras スーパーファミリー) ⁹⁾

MW20 ~ 25kD からなる一連のタンパク質群。細胞増殖、分化や細胞運動などにおける様々な細胞内情報伝達機構に
関与している。GTP、GDPと特異的に結合し、また GTPase 活性を有する。

その働きは GEF により制御を受ける。Ras、Rho、Rab、Arf/Sar、Ran の 5 つのサブファミリーに大別される。

Ras	細胞増殖、分化、遺伝子発現
Rho	細胞骨格制御、遺伝子発現
Rab	細胞内小胞輸送(小胞のドッキング / 融合)
Arf/Sar	細胞内小胞輸送(小胞の出芽)
Ran	核、細胞質間物質輸送

Rho ファミリー Rho、Cdc42、Rac が属している。主な働きはアクチン細胞骨格系の制御。

Rho : 哺乳動物では Rho A、B、C の 3 種類の遺伝子が同定されている。アクチン細胞骨格を制御し、細胞接着、
細胞形態、細胞運動、細胞浸潤、細胞質分裂、平滑筋収縮、神経軸索、遺伝子発現等に関わっている。

Cdc42 : MW 約 21kD のタンパク質。Rac を介して細胞膜ラッピングを引き起こしたり、葉状仮足(ラメリポディア)の形
成を促進し、Ral (Ras ファミリー)を介して糸状仮足(フィロポディア)の形成を促す。最近、標的タンパク質が
多数同定されている。

Rac : Rac1 は細胞膜ラッピング、葉状仮足、糸状仮足の形成に働き、Rac2 は NADPH oxidase を活性化する。

(3) RA 患者の Dbl 変異による好中球&マクロファージ異常 ⁸⁾

fMLP に対する好中球の活性酸素生成能の低下や Cdc42 に対する GEF 活性の低下(30%)が報告されている。炎症
の主役となる好中球やマクロファージの機能低下が炎症を遷延させ、RA の病態に深く関わっていることが想定される。

4. X染色体の不活化

女性の体細胞では 2 つある X 染色体のうちの 1 つは不活化された状態にあり、その遺伝子産物は発現されない。この
不活化は通常ランダムにおこるが、免疫系の細胞で強く偏ると、不活化された X 染色体産物に対して非自己と認識する
T 細胞が活性化され、自己免疫疾患を引き起こす可能性が議論されている ¹⁰⁾。

5. 結論

現在のところ RA の疾患感受性遺伝子に関しては報告者によってばらつきがあり、確立したものは HLA 以外にはない
印象である。しかし日本の報告では第 1、X 染色体の異常が RA の病態の 1 部を説明できる可能性があり、今後の研究
が期待される。

【文献】

- 1) 蓑島伸生、清水信義、疾患遺伝子変異データベース。実験医学19:11, 1422-1430, 2001.
- 2) Deighton CM et al. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. Clin Genet 36: 178-182, 1989.
- 3) Gregersen PK et al. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 30: 1205-1213, 1987.
- 4) Cornelis F et al. New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study. Proc Natl Acad Sci USA 95: 10746-10750, 1998.
- 5) Shiozawa S et al. Identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. Int Immunol 10(12): 1891-1895, 1998.
- 6) Barton A et al. A novel RA susceptibility locus on chromosome 17 identified using syntenic mapping approaches. Arthritis Rheum Suppl 43: 1225, 2000.
- 7) Jawaheer D et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. Am J Hum Genet 68(4): 927-936, 2001.
- 8) 塩沢俊一 他 慢性関節リウマチと疾患遺伝子。リウマチ41(4): 763-772, 2001.
- 9) 服部成介.GTP結合タンパク質のシグナル伝達における役割。実験医学シリーズ—シグナル伝達—がわかる。羊土社,26-35, 2001.
- 10) Takano M et al. The female X-inactivation mosaic in SLE. Immunol Today 20, 152, 1999.