

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 黒木 喜美子

本研究は、リウマチ性疾患感受性遺伝子の同定を目的とし、ヒト免疫系において重要な役割を担っていると考えられる、近年新たに同定された免疫グロブリン様受容体ファミリー、leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR) ファミリー遺伝子群について、遺伝学的アプローチから解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 隣接して位置している3種 (LILRB1, LILRA1, LILRB4) の遺伝子について系統的な多型解析を行った結果、新規のものを含め、多数の多型を検出した。それらは、翻訳領域内、プロモーター領域内など機能的変化を伴うと予想される多型も多数含んでいた。また、日本人家系を用いた検討から、LILRB1 遺伝子多型は3種の、LILRA1 遺伝子多型は2種の主要なハプロタイプを形成していることが示された。一方、LILRB4 遺伝子多型については、主要なハプロタイプは日本人において保持されていなかった。3つの遺伝子の多型間において、遺伝子内多型同士に比べると弱いものの、有意な連鎖不平衡が認められ、この遺伝子領域では、比較的広い範囲にわたって連鎖不平衡が保持されていることが予想された。
2. 上記3遺伝子の多型について、関節リウマチ (RA) を対象とした関連研究を行ったところ、複数集団において RA 感受性遺伝要因として確立している HLA-DRB1 shared epitope (SE) を持つ群と持たない群に層別化して解析した結果、SE を持たない RA 患者群と持たない健常群の比較において LILRB1. EC01 ディプロタイプ頻度が有意に増加していた。また、LILRB4 遺伝子のプロモーター多型も RA との有意な関連を示した。一方、LILRA1 多型については、RA との有意な関連は認められなかった。さらに、それぞれの多型部位で検出された疾患との有意な関連が、遺伝的に独立なものか、遺伝子間の連鎖不平衡により二次的にもたらされるものか、遺伝子座間関連解析により検討し、どちらも独立に RA 感受性に関与している可能性が示唆された。

3. 同様に全身性エリテマトーデス (SLE) を対象とした関連研究を行い、LILRA1 ハプロタイプと SLE との有意な関連、LILRB4 5' UTR 多型との有意な関連を検出した。LILRB1 多型と SLE との有意な関連は認められなかった。SLE と有意な関連を示した LILRA1 ハプロタイプと LILRB4 5' UTR 多型についてそれぞれの有意な関連が独立であるか否か遺伝子座間関連解析により検討した結果、LILRB4 5' UTR 多型が SLE 感受性に対して一義的な感受性遺伝子であり LILRA1 ハプロタイプとの関連は連鎖不平衡による二次的なものであることが示唆された。

以上、本論文は LILR 遺伝子ファミリーが機能的変化を伴うと予想される多型を多数保持しており、複数の LILR ファミリー遺伝子多型がリウマチ性疾患の感受性に関与している可能性を示した。本研究は、遺伝的アプローチからリウマチ性疾患における LILR ファミリー遺伝子群多型の役割の重要性を示したものであり、免疫系における自己寛容と自己免疫の調節機構の解明にも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。