

論文の内容の要旨

論文題目 Association of Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) Family
Genes with Rheumatic Diseases
KIR ファミリー遺伝子群多型とリウマチ性疾患感受性の関連の検討
指導教員 徳永勝士教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月進学

保健学博士課程 国際保健学専攻

宮下リサ

キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (Killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)ファミリーは、NK細胞と一部のT細胞サブセット上に発現する活性化および抑制性受容体群である。ヒト第19番染色体短腕13.4上に位置するKIR遺伝子ファミリーは、遺伝子座の数および各遺伝子座における塩基配列の著しい多型が存在する。とくに抑制型KIRはHLAクラスI分子をリガンドとして認識することが知られているが、HLAも高度に多型的であることから、KIRとHLAの多様な組み合わせが免疫応答の個体差に関連する可能性が推測されている。これまでにアメリカ人集団における関節リウマチの血管炎合併例や乾癬性関節炎、I型糖尿病など自己免疫疾患の患者において活性化型KIR遺伝子が高頻度で観察されているほか、エイズの進行やC型肝炎ウイルスのクリアランスなど、ウイルス感染症との関連も報告されている。

顕微鏡的多発血管炎(Microscopic Polyangiitis, MPA)は急速進行性腎炎や肺出血などの臓器障害を伴う稀少疾患であり、好中球顆粒酵素の myeloperoxidase (MPO)に対する抗体(MPO-ANCA)が患者において高頻度に検出されることによって特徴づけられる。病因は不明だが遺伝的および感染などの環境要因の影響が示唆されている。

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis, RA)は炎症性関節破壊を特徴とする自

自己免疫疾患である。世界の人口の約 0.24-1%が罹患し、特に 35-55 歳の女性に多く発症する。疾患多発家系の存在や双生児における研究などから RA は複数の遺伝的要因と環境要因が発症に関与する多因子疾患と考えられている。これまでに多数の関連研究が行われており、*HLA-DRB1* をはじめとする疾患感受性遺伝子が検出されている。

本研究は、日本人集団におけるリウマチ性疾患の疾患感受性に *KIR* 遺伝子多型が関与する可能性を検討することを目的に行われた。MPA 患者 43 例を含む MPO-ANCA 陽性血管炎患者 57 例、RA 患者 193 例、健常対照 239 例の末梢血中のゲノム DNA を用い、*KIR* の 14 遺伝子座の有無を PCR-SSP 法によりタイピングし、各遺伝子座の陽性率と疾患との関連を検討するとともに、*KIR* と *HLA* の遺伝子型の組み合わせと疾患感受性との関連を検討した。

MPA 患者群において、活性化型受容体遺伝子である *KIR2DS3* の陽性率が 4.7%と健常対照群の 16.7%に比して有意に減少していた ($P=0.038$ 、オッズ比[OR] 0.24、95%信頼区間[CI] 0.06-0.94)。さらに、相同性の高い抑制性および活性化型 *KIR* の遺伝子多型の組み合わせのうち、機能的に抑制的であると予想される遺伝子型「*KIR3DL1* と *HLA-Bw4*」陽性かつ「*KIR3DS1* と Bw4 80I エピトープを有する *HLA-A* または *HLA-B*」陰性群が MPA 患者群において 48.8%と、健常群の 26.8%と比較して有意に増加していた ($P=0.0057$ 、OR 2.61、95%CI 1.30-5.23)。以上の結果は、MPA 患者群において抑制的な *KIR* 遺伝子多型が優勢であることを示し、*KIR* を介する NK 細胞および T 細胞の抑制が MPA 発症リスクに関連する可能性が示唆され、感染に対する脆弱性が本疾患に関与することが推測された。

一方、RA 患者群では、*KIR* 遺伝子陽性率や、*HLA* と抑制性および活性化型 *KIR* 遺伝子の組み合わせにおける各遺伝子型の頻度は健常対照群と似ており、統計的に有意な関連は検出されなかった。しかし X 線画像による骨破壊進行度との関連について同様の検討を行ったところ、重度の関節破壊を示す RA 患者において、リガンド *HLA* 遺伝子を持つ *KIR2DL1* 遺伝子の陽性率が健常群より多い傾向が見られ (25.5%対 15.5%、 $P=0.048$ 、OR 1.89、95%CI 1.00-3.57)、抑制的な *KIR* 遺伝子多型が RA 関節破壊の重症化に関与する可能性が示唆された。