

審査の結果の要旨

氏名 宮下 リサ

本研究は、日本人集団における抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎および関節リウマチの発症リスクに関与する遺伝素因を明らかにするため、免疫受容体ファミリー Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) をコードする遺伝子群多型と疾患感受性との関連を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 顕微鏡的多発血管炎患者 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 例のゲノム DNA について、*KIR14* 遺伝子座の有無を特異的プライマーを用いた PCR 法 (PCR-SSP) により判定し、各遺伝子座の陽性率を比較したところ、活性化型受容体をコードする *KIR2DS3* の陽性率が顕微鏡的多発血管炎患者群において 4.7%と健常対照群の 16.7%に比して有意に減少しており ( $P=0.038$ 、オッズ比 0.24、95%信頼区間 0.06-0.94)、*KIR2DS3* による発症抑制効果が示唆された。
2. *KIR* のリガンドである HLA 遺伝子を PCR-MPH 法、PCR-reverse SSO 法により判定し、*HLA* と *KIR* の遺伝子型を組み合わせた解析を行った。相同性の高い抑制性遺伝子 *KIR3DL1* と活性化型遺伝子 *KIR3DS1*、およびそれぞれのリガンド HLA の遺伝子多型の組み合わせについて検討したところ、機能的にもっとも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*」陰性群が顕微鏡的多発血管炎患者群において 48.8%と、健常群の 26.8%と比較して有意に増加していた ( $P=0.0057$ 、オッズ比 2.61、95%信頼区間 1.30-5.23)。
3. 健常対照の 8.8%に存在する *KIR* 遺伝子型プロファイル (ある個体における *KIR14* 遺伝子座の有無の組み合わせ) のうち、活性化型遺伝子 *KIR2DS3* と *KIR3DS1* を含む *KIR* 遺伝子型プロファイルが顕微鏡的多発血管炎患者群には存在しなかった。
4. 関節リウマチの疾患感受性と *KIR* との関連は検出されなかった。

以上、本論文は顕微鏡的多発血管炎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を示唆した。本研究は顕微鏡的多発血管炎の病因の解明に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。