

氏 名（本籍）

かわ

さき

あや

川崎綾（東京都）

学位の種類

博士（医学）

学位記番号

博 乙 第 2384 号

学位授与年月日

平成 20 年 5 月 31 日

学位授与の要件

学位規則第 4 条第 2 項該当

審査研究科

人間総合科学研究科

学位論文題目

Association of *IRF5* Polymorphisms With Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population Support for a Crucial Role of Intron 1 Polymorphisms

（日本人集団における *IRF5* 多型と全身性エリテマトーデスの関連：イントロン 1 多型の重要性）

主査

筑波大学教授

医学博士

住田孝之

副査

筑波大学教授

医学博士

有波忠雄

副査

筑波大学准教授

博士（医学）

伊藤聡

副査

筑波大学准教授

博士（医学）

渋谷和子

副査

筑波大学講師

博士（医学）

角大悟

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE）は、多因子疾患であり、その発症には、遺伝要因と環境要因の両方が寄与している。最近の疾患関連研究により、SLE 疾患感受性遺伝子の 1 つとして interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) が同定された。転写因子である *IRF5* は、免疫系の細胞に構成的に発現しており、インターフェロン（IFN）や炎症性サイトカインなど、さまざまな遺伝子の発現調節に関わっている。IFN の SLE の病因への関与を支持する知見は多く、SLE 患者の血清 IFN 濃度の増加や、IFN 治療による SLE 発症が報告されている。

Sigurdsson らは、IFN 関連遺伝子を対象とした疾患関連研究を行い、*IRF5* 遺伝子の intron 1 に位置する一塩基多型 rs2004640 T と SLE の関連を報告した。この関連は、白人集団や韓国人集団でも追認された。*IRF5* には、いくつかの機能的な多型が存在し、その 1 つは、SLE との関連が報告された rs2004640 G>T である。この多型は、exon 1B のスプライスドナー部位に位置しており、T アリルの時のみ、exon 1B を含むアイソフォームが形成される。exon 6 の 10 アミノ酸挿入多型は、タンパク質の安定性に関与する PEST ドメイン内に位置している。また、ポリ A シグナル部位に位置する rs10954213 G>A は、A アリルのときに、より安定な mRNA が作られ、発現量が増加する。白人集団において、これらの機能的な *IRF5* 多型を含むハプロタイプ (rs20046460T-exon 6 10 アミノ酸挿入 -rs10954213A) が SLE のリスクハプロタイプであると報告された。以上の背景をもとに、本研究では、日本人集団における *IRF5* 多型と SLE 疾患感受性との関連を検討した。さらに、*IRF5* 多型の、*IRF5* およびタイプ I IFN 関連遺伝子の発現への影響を調べた。

（対象と方法）

日本人 SLE 患者 277 例、健常対照者 201 例の末梢血単核球より抽出したゲノム DNA を用いて *IRF5* 遺伝子の遺伝子型を PCR およびダイレクトシーケンシングにより決定し、*IRF5* 遺伝子多型と SLE との関連を

ケース・コントロール法により検討した。さらに、データベース上に公開されている、HapMap サンプルの日本人集団（JPT）と中国人集団（CHB）の B 細胞株の mRNA 発現データを用いて、*IRF5* 多型と、*IRF5* および 30 種類のタイプ I IFN 関連遺伝子の発現量との関連を回帰分析法により解析した。

（結果）

はじめに、白人集団で報告された SLE リスクハプロタイプに含まれる 3 つの機能的多型（rs2004640T, exon 6 10 アミノ酸挿入, rs10954213A）と SLE との関連を検討した。rs2004640T アリルの関連が複数の集団で追認されたが、日本人集団においても、SLE 患者での T アリルの増加傾向が見られた（T アリル陽性率 SLE : 58.8%, 健常者 : 50.2%, $P=0.062$ ）。メタアナリシスにより、既報の韓国人集団（Shin et al., 2007）のデータと日本人集団のデータを統合したところ、SLE 患者における rs2004640T の有意な増加がみられ（ $P=8.3 \times 10^{-5}$ ）、rs2004640T が白人集団だけでなく、アジア人集団においても SLE と関連することが確認された。一方、SLE リスクハプロタイプに含まれる exon 6 の挿入, rs10954213 との関連はみられなかった。さらに、intron 1 に位置する別の 3 箇所の多型（-4001 C>A, rs6953165 C>G, rs41298401 C>G）、および 3' 非翻訳領域の rs11770589 G>A についても解析したところ、intron 1 の多型において、もっとも強い関連が見出された。SLE 患者の rs41298401G アリル頻度は 13.0% で、健常者 18.7% と比較して有意に減少していた（ $P=0.017$ ）。一方、互いに完全な連鎖不平衡にある -4001A, rs6953165G アリルは、SLE で増加していた（アリル頻度 SLE : 8.8%, 健常者 : 5.2%, $P=0.034$ ）。今回タイピングした 7 箇所の多型から形成されるハプロタイプの頻度を患者と健常者と比較したところ、rs41298401G アリルを含むハプロタイプが SLE で有意に減少していた（SLE : 9.4%, 健常者 : 15.4%, $P=0.013$ ）。しかしながら、白人集団における SLE リスクハプロタイプは、日本人集団には存在しなかった。

続いて、これらの多型が *IRF5* およびタイプ I IFN 関連遺伝子発現に及ぼす影響を調べたところ、ポリ A シグナル部位に位置する rs10954213 と *IRF5* 発現量の関連が確認され、さらに、この多型が多数の IFN 関連遺伝子の発現に影響を及ぼしていることが示唆された。一方、rs41298401 を含む intron 1 の多型は、*IRF5* 自体の発現とは関連が見られなかった。しかしながら、これらの intron 多型が、いくつかの IFN 関連遺伝子の発現と関連することが見出された。

（考察）

白人集団で報告された rs2004640 の関連は、アジア人集団においても確認されたが、日本人集団では、intron 1 に存在する rs41298401G において、より強い関連が検出された。rs41298401 多型は、白人集団ではほとんど存在しない。さらに、白人集団と日本人集団では連鎖不平衡が異なり、白人集団の SLE リスクハプロタイプは日本人には存在しなかった。本研究により、*IRF5* 遺伝子が集団を超えて、SLE の発症に関わっていることが示されたが、日本人集団と白人集団では、別の多型が疾患感受性に寄与する可能性が示唆された。

intron 1 の多型は、*IRF5* 自体の発現とは関連が見られないものの、いくつかのタイプ I IFN 関連遺伝子の発現に影響を与えており、*IRF5* 発現量の調節とは別の機序で IFN 関連遺伝子の発現を調節することが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、日本人集団における interferon regulatory factor 5 遺伝子（*IRF5*）多型と全身性エリテマトーデス（SLE）疾患感受性との関連を明らかにする事を目的とした研究である。申請者らは、白人集団で SLE との関連性が報告された *IRF5* rs2004640 がアジア集団においても SLE と関連性があることを確認した。さらに、日本人集団において intron 1 に存在する rs41298401G アリルが疾患抵抗性アリルであることを明らかにした。本研究の成果は、免疫難病の代表的疾患である SLE において、その発症の遺伝的素因を明らかにする上で極めて重要な知見であり、一連の研究成果は国際的にも高く評価されている。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。