

2008年9月15日
独立行政法人 理化学研究所

関節リウマチの新たな原因遺伝子「*CD244*」を発見

- 関節リウマチの原因解明に新たな一歩 -

手足の関節に激痛がはしり、日常の作業を気楽にこなせず、つらい生活を強いられる病気の代名詞が関節リウマチ。朝、起掛けに関節がこわばるという初期症状から、関節の炎症による腫れや痛みを伴う発症、さらに、病気が進むと関節が変形してしまいます。20代から50代が好発年齢で、女性に多く、関節以外の臓器でも発症する全身性疾患ともされています。

手指、手、足指、足、肘、肩などの関節が侵されますが、炎症だけでなく発赤、圧痛も伴います。症状が進むと、手、手指の関節でスワンネック変形、尺側偏位、ボタン穴変形などを生じます。この病気の原因は体質や免疫、環境などさまざまですが、原因の1つに遺伝的要因が有ることがわかってきました。遺伝子配列のわずかな違いによって、疾患にかかりやすい遺伝子型があり、疾患リスクが高まることが明らかになっています。

理研ゲノム医科学研究センター疾患関連遺伝子研究グループの自己免疫疾患研究チームは、東京大学大学院医学研究科と協力し、遺伝子のわずかな違い(1塩基多型: SNP)を使って相関解析を実施し、関節リウマチの原因が、遺伝子「*CD244*」のSNPであることを発見しました。このSNPを持っていると、関節リウマチの発症リスクが最大1.5倍に高まることや、他の自己免疫疾患の1つである全身性エリテマトーデスでも同じような相関があることがわかりました。関節リウマチの感受性遺伝子としては、すでに「*PADI4*」、「*SLC22A4*」、「*FCRL3*」がみつかっていますが、発見した「*CD244*」遺伝子は、免疫細胞のNK細胞でも発現しており、さまざまな免疫細胞に重要な役割を持つと考えられます。このため、さまざまな自己免疫疾患の病態解明にも役立つと注目されます。



図 手、手指に発症した典型的な関節リウマチの症状

2008年9月15日
独立行政法人 理化学研究所

関節リウマチの新たな原因遺伝子「*CD244*」を発見

- 関節リウマチの原因解明に新たな一歩 -

◇ポイント◇

- ・ 関節リウマチの発症リスク、*CD244* 遺伝子の SNP で約 1.5 倍に
- ・ 全身性エリテマトーデスのかかりやすさにも関与
- ・ 免疫細胞の NK 細胞に発現、さまざまな免疫反応の重要な役割担う

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、関節リウマチ（RA）の原因の 1 つが *CD244* 遺伝子^{*1}の一塩基多型（SNP: Single Nucleotide Polymorphism）^{*2}であることを突き止めました。ゲノム医科学研究センター（中村祐輔センター長）疾患関連遺伝子研究グループ、自己免疫疾患研究チームの山本一彦チームリーダー、鈴木亜香里上級研究員、高地雄太研究員、山田亮客員研究員らの研究グループと東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ内科との共同研究による成果です。

関節リウマチは、関節に炎症を起こす病気で、自己免疫疾患^{*3}と呼ばれる病気の 1 つです。関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の発病には、遺伝子素因がかかわっていることが知られています。

研究チームは、ゲノムワイド・ケースコントロール相関解析^{*4}を行い、*CD244* 遺伝子が関節リウマチの原因遺伝子の 1 つであることを発見しました。また、*CD244* 遺伝子にある SNPのうち、関節リウマチに関与する 2 つの SNPが、*CD244* 遺伝子自体の発現量にかかわっていることを突き止めました。さらに、この SNPを 2 つとも持つ人は、持たない人に比べ、約 1.5 倍も関節リウマチになりやすいことを明らかにしました。また、別の自己免疫疾患の 1 つである、全身性エリテマトーデス（SLE: Systemic lupus erythematosus）^{*5}でも同様の相関があることを発見しました。

CD244 遺伝子は、主にNK細胞^{*6}で発現しており、さまざまな免疫反応において、重要な役割を持つと考えられています。今回の発見をもとに、*CD244* 遺伝子が自己免疫疾患の発症にどのようにかかわっているのか、また、NK細胞における *CD244* 遺伝子の機能や、*CD244* 遺伝子による自己免疫疾患への関与を明らかにすることで、自己免疫疾患の新規治療法、画期的な治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究結果は、米国の科学雑誌「*Nature Genetics*」に掲載されるに先立ち、オンライン版（9月14日付け：日本時間9月15日）に掲載されます。

1. 背景

関節リウマチ（RA: Rheumatoid Arthritis）は、関節の滑膜におこる炎症により、腫れ、痛みを生じ、進行すると関節が変形する病気です。主に 20 代から 50 代の人が発症しやすく、女性に多い疾患です。RA を含む自己免疫疾患は、その原因の 1 つとして遺伝的素因、すなわち個人による遺伝子の違い（遺伝子多型）があげられます。遺伝子配列のわずかな違いにより、疾患にかかりやすい遺伝子型とそうでな

い型があり、疾患にかかりやすいタイプの遺伝子型をもつことにより、疾患にかかるリスクが高くなると考えられています。このような RA 発症に関与する遺伝子を見つけるために、研究チームでは 2001 年度から一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) を用いたゲノムワイド・ケースコントロール相関解析による RA 感受性遺伝子の検索を進めてきました。

2. 研究成果と手法

RAをはじめとする自己免疫疾患の発症には、遺伝的要因の関与が示唆されています。研究グループでは、このRAの遺伝的要因 (RA感受性遺伝子) を同定し、その機能解明の研究を続けています。RA感受性遺伝子としては、これまでに「*PADI4*」、 「*SLC22A4*」、 「*FCRL3*」を発見しました。しかし、複数の遺伝的要因があるとされる多因子性疾患であるRAには、さらに多くの原因遺伝子があり、世界的にも次々と新しい遺伝子が同定されています。

研究グループは、RA感受性遺伝子を見つけるため、ゲノム医科学研究センターで収集した遺伝子多型データと高速大量タイピングシステム^{*7}を用いて、RA患者 830 名、RAにかかっていない被験者 635 名を対象に大規模な相関解析を行いました。解析を進めたところ、1 番染色体にある、多数の*SLAM* (signaling lymphocyte activation molecule) 遺伝子^{*8}が存在する領域で、それらの1つである*CD244* 遺伝子内の2つのSNP (rs3766379、rs6682654) がRAと強く相関していることがわかりました (表 1、集団 1)。この相関について、再現性を確認するために、別の集団であるRA患者 1,112 名、RAにかかっていない被験者 940 名を対象に相関解析を行い、やはり強い相関を観察しました (表 1、集団 2)。いずれのSNPの場合も、RA発症のリスク (オッズ比) が約 1.3 倍になることがわかりました。

さらに、詳細にこの2つのSNPについて相関解析、機能解析を行ったところ、これらのSNPには*CD244* 遺伝子の発現量を調節する機能があり、疾患感受型アレル^{*9}では発現量が増加することがわかりました (図 1)。また、これらの疾患感受型アレルを多くもつと、RA発症のリスク (オッズ比) が約 1.5 倍になることがわかりました (表 2)。

同時に、RAと同様の自己免疫疾患の1つである全身性エリテマトーデス (SLE) 患者についても相関解析を行い、そのかかりやすさと*CD244* 遺伝子の多型が関連していることが判明し、RA発症のリスク (オッズ比) が約 1.3 倍になることがわかりました (表 3)。これらのことから、*CD244* 遺伝子は、複数の自己免疫疾患において、病気の発症に関与していると考えられます。

3. 今後の期待

今回の発見をもとに、*CD244* 遺伝子が自己免疫疾患の発症とどのようにかかわり合いを持っているのか、また多因子疾患である RA の複数の感受性遺伝子がどのように関連しあっているのかを調べることにより、RAのみならず、自己免疫疾患の病態の解明が進むことが予測されます。*CD244* 遺伝子は主に、免疫細胞であるNK細胞で発現しており、さまざまな免疫反応において、重要な役割を持つと考えられています。NK細胞における*CD244* 遺伝子の機能や、*CD244* 遺伝子による自己免疫疾患への関与を明らかにすることで、自己免疫疾患の新規治療法、画期的な

治療薬の開発につながることを期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

ゲノム医科学研究センター 自己免疫疾患研究チーム

チームリーダー 山本 一彦 (やまもと かずひこ)

客員研究員 山田 亮 (やまだ りょう)

上級研究員 鈴木 亜香里 (すずき あかり)

研究員 高地 雄太 (こうち ゆうた)

Tel : 045-503-9569 / Fax : 045-503-9590

横浜研究推進部 企画課

Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 *CD244* 遺伝子

SLAM 遺伝子群の 1 つ。*CD244* 遺伝子は NK 細胞 (Natural Killer 細胞) に発現する。*CD244* 遺伝子から発現するタンパク質のリガンド (受容体に特異的に結合する物質) となる分子として、同じく *SLAM* 遺伝子群の 1 つである *CD48* 遺伝子から発現するタンパク質が知られている。

※2 一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism)

ヒトゲノムは 30 億塩基対の DNA からなるとされているが、個々人を比較するとそのうちの 0.1% の塩基配列の違いがあると見られており、これを多型と称す。遺伝子多型は遺伝的な個人差を知る手がかりとなるが、その大部分は SNPs で、そのタイプにより遺伝子を基に体内で作られる酵素などのタンパク質の働きが微妙に変化し、病気のかかりやすさや医薬品への反応に変化が生じる。

※3 自己免疫疾患

本来、ウイルスや細菌など外来性異物を排除するために働く免疫システムが、さまざまな要因によって、自己を構成する成分に対しても攻撃 (自己免疫反応) して起こる疾患の総称。関節リウマチ以外にも、甲状腺の機能異常を引き起こす自己免疫性甲状腺炎や 1 型糖尿病 (自己免疫性糖尿病) もこれに含まれる。

※4 ゲノムワイドケースコントロール相関解析

遺伝子多型を用いて疾患感受型遺伝子を見つける方法の1つ。ある疾患の患者（ケース）とその疾患にかかっていない被験者（コントロール）の間で、多型の頻度に差があるかどうかを統計的に検定して調べる。検定の結果得られたP値（偶然にそのような事が起こる確率）が低いほど、相関が高いと判定できる。

※5 全身性エリテマトーデス(SLE: Systemic lupus erythematosus)

20代から30代の女性に好発する自己免疫疾患の1つで、顔や手に紅斑と呼ばれる赤い発疹（エリテマ）ができることからこの名で呼ばれる。体内にさまざまな自己抗体ができ、それが全身にいろいろな症状を引き起こすといわれている。

※6 NK細胞

NK細胞は自然免疫の主体の1つで、前感作（事前に抗原を提示すること。その結果、それに対する認識をすることで抗原特異的な防御反応が起こることを自然免疫に対応して獲得免疫という）なしに細胞を攻撃できる性質を持つ細胞。正常細胞と、がん細胞やウイルス感染細胞のように自己から由来しているが正常ではない細胞を見分け、攻撃するといった特徴を持つ。自己免疫疾患へのかかわりはこれまでも示唆されており、NK細胞の機能低下により増悪する自己免疫疾患（SLEなど）と機能亢進により増悪する自己免疫疾患（重症筋無力症）がある。

※7 高速大量タイピングシステム

遺伝子型の決定（ジェノタイピング）を高速、かつ大量に行うシステム。

※8 SLAM遺伝子

signaling lymphocyte activation molecule の略。イミノグロブリン遺伝子スーパーファミリーのうちの1つ。リンパ球を活性あるいは抑制する遺伝子として知られている。SLAM遺伝子が細胞に発現し、リガンドと結合することで、SAP（SLAM-associated protein）を介して細胞内にシグナルを伝達し、その結果、細胞の活性化あるいは抑制が起こる。

※9 疾患感受型アレル

SNPには通常2つのアレル（対立遺伝子）が存在する。正常人と比べてある疾患の患者が持っていることが多いアレルを、疾患感受型アレルという。このアレルを持っていると疾患にかかりやすくなる（疾患になるリスクが高くなる）と考えられる。

rs3766379	疾患感受型アレル頻度		p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	
	RA vs コントロール	ケース			コントロール
集団1		0.605	0.528	0.00006	1.37 (1.18-1.59)
集団2		0.590	0.531	0.00020	1.27 (1.12-1.44)
1+2 (メタ解析)		0.596	0.530	0.00000003	1.31 (1.19-1.44)

rs6682654	疾患感受型アレル頻度		p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	
	RA vs コントロール	ケース			コントロール
集団1		0.661	0.593	0.00019	1.34 (1.15-1.55)
集団2		0.651	0.592	0.00012	1.29 (1.13-1.46)
1+2 (メタ解析)		0.655	0.592	0.00000007	1.31 (1.19-1.44)

表 1 *CD244* 遺伝子内の多型 (rs3766379, rs6682654) における RA のケースコントロール相関解析

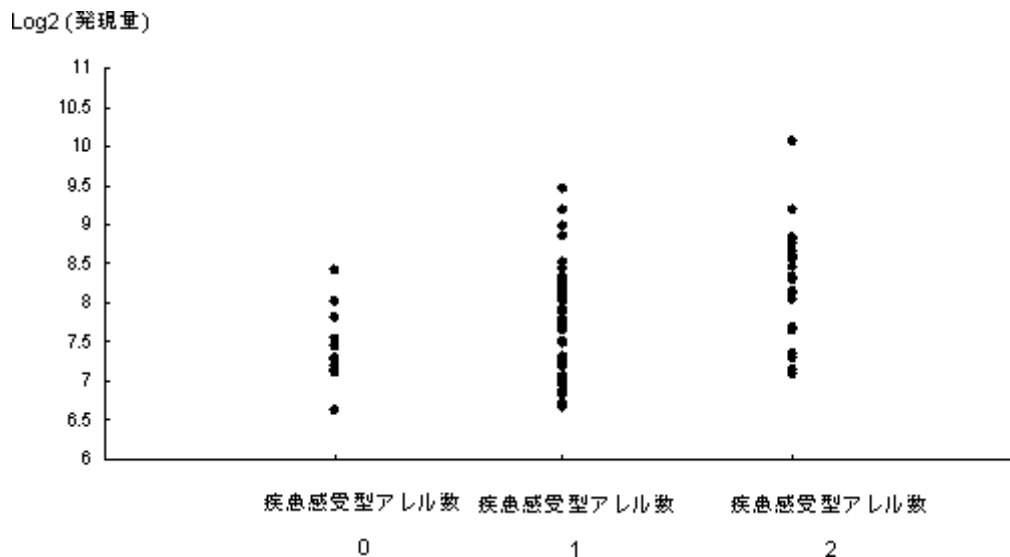


図 1 不死化 B 細胞株における疾患感受型アレル数別 *CD244* 遺伝子の発現量の違い

CD244 遺伝子発現量を *CD244* 遺伝子型別に比較した。疾患感受型アレルが多いほど発現量が高い。不死化 B 細胞とは、末梢血由来の B 細胞にエプスタイン-バーウイルス (EBV : Epstein-Barr Virus) を感染させることで増殖能を獲得した細胞のことで、長期間の培養が可能になるため、慣例的に不死化 B 細胞 (真の意味での不死ではない) と呼ばれる。

	塩基配列		疾患感受型アレルの数	頻度	
	rs3766379	rs6682654		ケース	コントロール
組み合わせ 1	T	C	2	0.61	0.52
組み合わせ 2	C	C	1	0.06	0.06
組み合わせ 3	C	T	0	0.34	0.42

太字: 疾患になりやすいタイプ

	p値	オッズ比 (95%信頼区間)
組み合わせ 1 対 組み合わせ 3	0.000009	1.47 (1.24-1.75)
組み合わせ 1 対 組み合わせ 2+3	0.000011	1.45 (1.23-1.71)
組み合わせ 1+2 対 組み合わせ 3	0.000021	1.44 (1.22-1.70)

表 2 疾患感受型アレルの組み合わせと発症のしやすさ

rs3766379	疾患感受型アレル頻度		p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	
	SLE vs コントロール	ケース			コントロール
集団1		0.597	0.531	0.00070	1.31 (1.12-1.52)

rs6682654	疾患感受型アレル頻度		p 値	オッズ比 (95%信頼区間)	
	SLE vs コントロール	ケース			コントロール
集団1		0.652	0.592	0.00144	1.29 (1.11-1.51)

表 3 CD244 遺伝子内の多型 (rs3766379, rs6682654) における SLE のケースコントロール相関解析