

IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）と関節リウマチにおける

MST1 遺伝子の発現と Methylation の解析

福原貴太郎、岡崎和一、木梨達雄

代謝機能制御系第3学年

(消化器肝臓内科、生命医学研究所分子遺伝学部門)

【目的】

自己免疫性膵炎は膵臓のみならず唾液腺・涙腺・甲状腺・肺・腎臓など全身の臓器に炎症細胞浸潤が起こる疾患であり、血中 IgG4 の上昇がみられるのが特徴である。よって近年、病態を包括して IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) と呼称することが提唱されている。病因の詳細はまだ未解明であるが、制御性 T 細胞 (Treg) や Th1/Th2 バランス、Toll-like receptor などの自然免疫に異常があることが報告されている。

MST1 はセリン/スレオニンキナーゼであり、RapL とともに接着分子インテグリンの制御をおこなう分子として同定された。現在では、免疫細胞の移動・細胞増殖・アポトーシスなど多くの細胞機能の制御に関係することが見いだされている。MST1 欠損マウスは膵臓をふくむ多臓器に細胞浸潤をおこす自己免疫を呈し、その Treg は免疫反応の抑制能が減弱する。

IgG4 関連疾患の症状と MST1 欠損マウスの表現型の類似性に注目し、この疾患の病態と MST1 の関係を検討する。

【材料と方法】

国際診断基準に合致した IgG4 関連疾患 20 症例、コントロールとして健常人 10 人、関節リウマチ (RA) 22 症例の末梢血より抽出した白血球 DNA を用い、MST1 および RapL 遺伝子のプロモーター領域における Methylation の頻度をバイサルファイトシークエンス法にて評価した。IgG4 関連疾患 12 人の末梢 Treg における MST1 の発現を intracytoplasmic staining にて検討した。

【結果と考察】

プロモーター領域の methylation は、その遺伝子の発現のコントロールに重要である。methylation 頻度が増加すると遺伝子発現が低くなる。MST1 の methylation の頻度は、全体としては IgG4-RD 群、RA 群、健常人で有意差はつかなかったが、IgG4-RD 群を膵病変のみの群と膵外病変を持つ群にわけたとき膵外病変をもつ群で有意に高くなった。この頻度は年齢に相関せず RapL では変化が認められなかったことより、MST1 と膵外病変を合併する IgG4-RD に特異的な現象であると結論した。つぎにこの methylation 頻度の増加が実際に発現に影響を与えているかを検証するため、末梢血内の Treg における MST1 を定量した。IgG4-RD 群は健常人に比べて有意に MST1 の発現が低下していた。

以上より、IgG4 関連疾患においては MST1 遺伝子のプロモーター領域の methylation 頻度増加により遺伝子発現が低下し、制御性 T 細胞の分化や抑制能を阻害することにより自己免疫を生ずるといった可能性が示唆された。