

# 国際学会におけるリウマチ性疾患調査・研究発表に対する 助成者報告書(ACR2019)

河原 恭子／川崎医科大学 リウマチ・膠原病学

今回私は、ジョージア州アトランタで開催されたアメリカリウマチ学会(ACR2019)に参加し、“The role of adapter protein SH3BP2 in a murine systemic lupus erythematosus model”という演題でポスター発表を行った。

SH3BP2(Src homology 3 binding protein 2)は、主に免疫担当細胞に広く発現し、シグナル伝達調節に関与しているアダプター蛋白である。これまでに、自己免疫疾患モデルとしてコラーゲン誘導性関節炎モデルマウスを用いた研究において、SH3BP2欠損によりII型コラーゲンに対する抗体産生が有意に低下し、関節炎発症を著明に抑制することが報告されている。我々は、自己抗体が病態に関与する他の自己免疫疾患としてLupusモデルマウス(Fas<sup>0</sup>マウス)を使用し、SH3BP2を欠損させることによりLupusの病態にどのように影響しうるか、その役割を検討した。35週齢まで観察し解析を行った結果、Fas<sup>0</sup>マウスで認められた脾腫大、抗dsDNA抗体価・IgM型リウマトイド因子の上昇、腎増殖性糸球体病変、脾臓のCD3<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>(double negative) T cell蓄積の割合増加は、SH3BP2を欠損させることにより有意に軽減することが示された。これらの実験結果より、LupusモデルマウスにおけるSH3BP2欠失は、Lupusの臓器病変進展を抑制しうると考えている。学会会場では多くの専門分野の研究者の方々から意見を頂くことができ、またLupusに関連した研究をしている他の施設での研究成果や実験手法などについて新たな知識を学び、取り入れることができた。今後、SH3BP2の免疫担当細胞における詳細な役割を検討していく必要があると考え、コンディショナルノックアウトマウスや分離細胞を用いたB細胞・T細胞の機能解析、I型インターフェロンの評価などを含め、解析を進めていく所存である。

土田 奈緒美／横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科

「Novel nonsense variant and entire deletion of *TNFAIP3* cause haploinsufficiency of A20 clinically distinct from Behçet's disease」の演題でポスター発表を行った。

A20ハプロ不全症(HA20)は*TNFAIP3*遺伝子の機能喪失変異によって生じる疾患である。HA20は当初、ベーチェット病(BD)様症状を呈する複数の家系例から見出され、BDとHA20には臨床的に類似点が多いことが知られている。HA20の表現型と遺伝型は未だに明らかでない点も多く、HA20とBDの違いを明らかにすることを目的とした。

今回我々は、12家系25例のベーチェット病患者を集積し、各家系の発端者やその家族の全エクソーム解析を行った。その結果、2家系で*TNFAIP3*遺伝子に2つの新規病的変異を認めた(16.7%、12家系中2家系)。家系1では、ナンセンス変異[c.1434C>A:p.(Cys478\*)]を、家系2では6q23.3上の*TNFAIP3*遺伝子を含む236kbの欠失を検出した。家系2のコピー数多型(CNV)の解析には、全エクソーム解析データを利用した2種類のプログラム(eXome-Hidden Markov Model[XHMM]、Nordらによるrelative depth of coverage ratios)を用いて、本欠失を検出した。家系1のナンセンス変異について、患者由来株化リンパ芽球細胞から抽出したmRNAでRT-PCR解析を行い、ナンセンス変異依存mRNA分解機構が起きていることが示唆された。これら2家系4例のHA20患者は、いずれも小児発症の再発性の口内炎と陰部潰瘍を呈し、当初はBDと診断・治療されていた。

今回新たに同定した症例と既報症例を合わせた54例のHA20症例と2つのBDコホート(横浜市立大学附属病院の520例の日本人BD患者、Kone-Paut I.らによるthe Pediatric Behçet's disease(PEDBD) studyの小児BD患者)の臨床像を比較した。いずれでも再発性の口内炎・陰部潰瘍、皮膚病変、眼病変、筋骨格系病変、消化管病変の頻度が高かった。一方で、早期発症・家族性・発熱発作・消化管病変はHA20により特徴的で、HA20では眼病変の頻度は低い傾向であった。以上より、早期発症で発熱発作を伴う家族性のベーチェット病様患者では、*TNFAIP3*遺伝子のスクリーニングを考慮する必要がある。

今回、ポスター会場ではBDやHA20診療に携わる各国の内科医・小児科医と意見交換の機会を得ることができた。様々な知見を広めた成果と経験を糧に、今後も引き続き研究を進めていきたい。