

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 (ACR2018)

辻 尚子 氏 / 川崎医科大学 リウマチ・膠原病学

今回私は、“The novel G58V mutation in the *TNFRSF1A* gene identified in a family with TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS) decreases the cell surface expression of TNFR1”という演題でポスター発表を行った。

TNF受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome; TRAPS) は、*TNFRSF1A*ヘテロ接合変異を責任遺伝子とする周期性発熱症候群の1つであり、100種類以上の遺伝子変異が報告されている。T50M・システイン変異は重症度の高いTRAPSの責任遺伝子変異である一方で、R92QやT61I変異などの浸透度の低い変異も多く報告されている。過去の報告で、T50Mやシステイン変異では、変異TNFR1が細胞表面に輸送されず、小胞体内に蓄積することで炎症を惹起するとされている。しかし、同様の挙動を取らないTRAPS変異もあり、TRAPS変異

が炎症を惹起する機序の詳細は明らかになっていない。今回我々は、周期性発熱を呈する1家系2名からG58V/T61I変異を同定した。G58Vは新規遺伝子変異報告であり、病態との関連を検討するため、既報のTRAPS変異と併せて炎症反応への影響を評価した。

解析の結果、TNFR1過剰発現細胞において、既報の通りT50M変異TNFR1は細胞表面発現が低下した。更に、本症例の変異であるG58V変異TNFR1も同様の挙動を呈した。浸透度の低い遺伝子変異であるR92QやT61I変異TNFR1は、変異のないTNFR1と同様に細胞表面に発現した。更に、G58V変異*TNFRSF1A*を有する患者PBMCではミトコンドリア内の活性酸素値が有意に上昇していることが判明した。これら実験結果より、G58VがTRAPSの責任遺伝子変異であると考えた。

ポスター会場では多くの内科・小児科医師、研究者に意見を頂くことができ、TNFR1が細胞に内在することと炎症惹起の関連について、詳細な解析が必要であると再認識した。今後は、炎症惹起シグナルや小胞体ストレスに着目した研究を進めていく所存である。