

多発家系を用いた自己免疫疾患感受性遺伝子の解明

中村 道子（東邦大学医学部・精神神経科・助教授）

研究要旨

同胞4人中3人がSLEまたはSLE近縁の自己免疫疾患を発症し、患者の母親と父方祖母がハトコ同士である近親婚の家系がある。その発症同胞およびその家系構成員全員について精神医学的に再度詳細に検討した。またその家系以外にSLE近縁の自己免疫疾患に罹患しており、精神症状呈している患者を面接し、同意を得て採血し、DNAを抽出することを開始した。

A. 研究目的

同胞4人中3人がSLEまたはSLE近縁の自己免疫疾患を発症し、患者の両親が近親婚である大家系が存在する。平成15年度はその発症同胞患者について国立国際医療センターにおいて当家系の遺伝子解析が行われ、当家系においてはSLEの疾患感受性遺伝子座としては4p15(D4S403)と16q13(D16S503)であることが判明した。その結果に基づき、平成16年度は再度詳細に家系全体の構成員を面接し、精神医学的検討を行うことを目的にした。また当家系以外の精神症状を呈しているSLEおよびSLE近縁の自己免疫疾患を発症している患者を精神医学的に面接し、患者の血液を採取し、DNAを抽出することを開始した。相当数の患者DNAを集め、相関研究を行うことを目的にする。

B. 研究方法

患者についてはそれぞれに面接を行い、臨床経過及び検査結果について詳細に精神医学的に検討を行うとともに、家族とも面接を行い、より詳細に精神医学的検討を行った。またSLEまたはSLE近縁の自己免疫疾患を発症している患者を面接し、同意を得て採血し、DNAを採取した。

C. 研究結果

患者3名については臨床症状と検査結果の経過に基づき、詳細に精神医学的に検討し、長男は抗リン脂質抗体症候群及びSLEに基づく症状精神病、長女は橋本病及びシェーグレン症候群に基づく症状精神病、次女は深在性ループス（SLEの可能性）を基礎疾患とする産褥

期うつ病が最も可能性があると考えられた。ただし長男、長女については精神医学的臨床経過のみの判断では統合失調症にも罹患している可能性は否定できなかった。またその他発症同胞以外の家系構成員についての面接結果は、次男が自己免疫疾患は発症していないが、精神医学的には症例化していないものの、自閉的であり、意欲低下を時に認めることが判明した。また精神症状を呈しているSLEおよびSLE近縁の自己免疫疾患発症患者の面接を行い、同意を得て採血し、DNAを抽出することを開始した。

D. 考察

この自己免疫疾患発症同胞3人は3人ともに精神症状を呈しており、その精神症状について詳しく分析を行った結果、特に長男と長女については統合失調症の罹患も否定できなかった。また次男の面接の結果、自己免疫疾患は発症していないが、統合失調症を発症している可能性が否定できないことが判明した。

国立国際医療センターにおけるgenotypingの結果、この家系におけるSLEの疾患感受性遺伝子座は4p15(D4S403)と16q13(D16S503)が考えられた。この結果を受けて、精神症状を呈するSLEおよびSLE近縁の自己免疫疾患を発症している患者の血液を採取しDNAを抽出して、相関研究を行う必要があると考えた。

E. 結論

近親婚の家系で、同胞発症例である患者・家族9名について400個のマイクロサテライトマーカーを用いてのhomozygous-mappingの結

果、この家系での SLE の疾患感受性遺伝子座としては 4p15(D4S403)と 16q13(D16S503) が考えられた。自己免疫疾患を発症していない次男に精神症状を認めることが判明した。精神症状を有する SLE および SLE 近縁疾患(自己免疫性肝炎等)の相関研究の必要性を認め、面接と採血、DNA 採取を開始した。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

<学会発表>

中村道子、片桐直之、五十嵐雅文、辻野尚久、黒木良幸、菅原道哉、白澤専二、笹月健彦：  
近親婚家系における自己免疫疾患同胞発症例の精神医学的検討と遺伝子連鎖解析. 第 26 回日本生物学的精神医学会 東京 2004 年 7 月 21 日～23 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

該当なし

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

<雑誌>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhiro S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K.	A functional variant in <i>FcRH3</i> , encoding Fc Receptor Homolog 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities.	Nat Genet		In press	2005
Li N, Nakamura K, Jiang Y, Tsurui H, Matsuoka S, Abe M, Ohtsuji M, Nishimura H, Kato K, Kawai T, Atsumi T, Koike T, Shirai T, Ueno H, Hirose S.	Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: implications for the pathogenesis of lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	13	171-179	2004
Yasuda, S., Atsumi, T., Ieko, M., Matsuura, E., Kobayashi, K., Inagaki, J., Kato, H., Tanaka, H., Yamakado, M., Akino, M., Saitou, H., Amasaki, Y., Jodo, S., Amengual, O., Koike, T.	Nicked b <sub>2</sub> -glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis.	Blood.	103	3766-3772	2004
Yasuda, S., Ogura, N., Horita, T., Yasuda, I., Hioka, T., Kondo, N., Fujisaku, A.	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjogren's syndrome.	Mod Rheumatol	14	70-72	2004
Ieko M, Tarumi T, Takeda M, Nito S, Nakabayashi T, Koike T.	Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis.	J Thromb Haemost	2	612-622	2004
Amengual O, Atsumi T, Koike T	Antiprothrombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome.	Clin Immunol	112	144-149	2004
Kataoka H, Koike T.	Lupus mortality in Japan.	Autoimmun Rev	3	421- 422	2004
Das H, Atsumi T, Fukushima Y, Shibuya H, Ito K, Yamada Y, Amasaki Y, Ichikawa K, Amengual O, Koike T.	Diagnostic value of antiagalactosyl IgG antibodies in rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	23	218-222	2004
Xiao S, Deshmukh SU, Jodo S, Koike T, Sharma R, Furusaki A, Sung JS, Ju ST.	Novel negative regulator of expression in Fas Ligand(CD178)Cytoplasmic tail:Evidence for Translational Regulation and against Fas Ligand Retention in secretory lysosomes.	J Immunol	173	5095- 5102	2004
Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Koike T	b2-glycoprotein I, anti-b2-glycoprotein I, and fibrinolysis.	Thromb Res	114	461- 465	2004
Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Koike T.	Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying?	Thromb Res	114	533-538	2004
Bohgaki M, Atsumi T, Yamashita Y, Yasuda S, Sakai Y, Furusaki A, Bohgaki T, Amengual O, Amasaki Y, Koike T.	The p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK)pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-b2Glycoprotein I antibodies.	Int Immunol	16	1633- 1641	2004
Sugiura-ogasawara M, Atsumi T, Ozaki Y, Koike T, Suzumori K.	Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk woman with recurrent miscarriages.	Fertil Steril	82	440-1442	2004
Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T.	Significance of valine/leucine <sup>247</sup> polymorphism of b2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-b2-glycoprotein I autoantibodies to the valine <sup>247</sup> b2-glycoprotein I variant.	Arthritis Rheum	52	212-218	2005

Chu ZT, Tsuchiya N, Kyogoku C, Ohashi J, Qian YP, Xu SB, Mao CZ, Chu JY, Tokunaga K	Association of Fcγ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations.	Tissue Antigens	63	21-27	2004
Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg CGM, Hashimoto H, Yab T, Tokunaga K	Molecular genetic analyses of human <i>NKG2C</i> ( <i>KLRC2</i> ) gene deletion.	Int Immunol	16	163-168	2004
Kyogoku C, Tsuchiya N, Wu H, Tsao BP, Tokunaga K	Association of Fcγ receptor IIA, but not of IIB and IIIA, polymorphisms with systemic lupus erythematosus: A family-based association study in Caucasians.	Arthritis Rheum	50	671-673	2004
Hase H, Kanno Y, Kojima M, Hasegawa K, Sakurai D, Kojima H, Tsuchiya N, Tokunaga K, Masawa N, Azuma M, Okumura K, Kobata T	BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell co-receptor complex.	Blood	103	2257-2265	2004
Sakurai D, Tsuchiya N, Yamaguchi A, Okaji Y, Tsuno NH, Kobata T, Takahashi K, Tokunaga K	Crucial role of inhibitor of DNA binding/differentiation in the vascular endothelial growth factor-induced activation and angiogenic processes of human endothelial cells.	J Immunol	173	5801-5809	2004
Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K.	<i>CD72</i> polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with <i>FCGR2B</i> .	Hum Mol Genet	13	2907-2917	2004
Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S	Association of functional <i>CD19</i> polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis.	Arthritis Rheum	50	4002-4007	2004
Ehara Y, Sakurai D, Tsuchiya N, Nakano K, Tanaka Y, Yamaguchi A, Tokunaga K	Follistatin-related protein gene (FRP) is expressed in the synovial tissues of rheumatoid arthritis, but its polymorphisms are not associated with genetic susceptibility.	Clin Exp Rheumatol	22	707-712	2004
Okaji Y, Tsuno NH, Kitayama J, Saito S, Takahashi T, Kawai K, Yazawa K, Asakage M, Tsuchiya T, Sakurai D, Tsuchiya N, Tokunaga K, Takahashi K, Nagawa H.	A novel method for isolation of endothelial cells and macrophages from murine tumors based on Ac-LDL uptake and CD16 expression. .	J Immunological Methods	295	183-193	2004
申栄吉、土屋尚之	BAFF (BLyS)とその受容体の生理的役割と病態との関連	臨床免疫	43	47-54	2005
土屋尚之	疾患感受性遺伝子検索の現状。(日本臨床増刊号「関節リウマチ」)	日本臨床	63 Suppl 1	111-116	2005
土屋尚之	関節リウマチの環境要因	医学のあゆみ	209	760-764	2004
土屋尚之、京極千恵子	SLE 疾患感受性と Fcγ 受容体 IIb 多型の関連	臨床免疫	42	435-441	2004

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Atsumi T, Matsuura E, Koike T.	Immunology of anti-phospholipid antibodies and cofactors	Lahita R G ed.	Systemic Lupus Erythematosus 4rd edition.	Harcourt Brace & Company.	USA, San Diego	2004	1081-1105
土屋尚之	血清反応陰性脊椎関節症の発症機序	越智隆弘、菊池臣一	NEW MOOK 整形外科 14 「リウマチ類縁疾患」	金原出版	東京	2004	82-86,

厚生労働科学研究費補助金による研究班報告書  
平成 16 年度

発行者： 笹月 健彦(主任研究者)  
国立国際医療センター  
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1  
印刷所： 瑞徳印刷株式会社