

## 特集I リウマチ性疾患におけるゲノム関連発症メカニズム

## シェーグレン症候群\*

清水 俊 匡\*\*  
 中村 英 樹\*\*  
 川上 純\*\*

**Key Words** : Sjögren's syndrome, genome-wide association study (GWAS)

踏まえ考えられる pSS の発症メカニズムについて概説する。

## はじめに

原発性シェーグレン症候群 (primary Sjögren's syndrome ; pSS) は主に外分泌腺に慢性炎症が生じることで眼・口腔内乾燥症状といった腺症状と他臓器に広がる腺外症状を認める自己免疫疾患である<sup>1)</sup>。pSS の病因はいまだ不明な点が多いが、環境要因に加え、遺伝的要因など多因子が発症に関与していると考えられている。

pSS の遺伝的要因に関して、以前より連鎖不均衡解析や restriction fragment length polymorphism (RFLP) 解析などで解析されてきたが、2000 年代に入り、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) により、疾患感受性遺伝子を網羅的に同定することが可能となり、pSS の疾患感受性遺伝子の同定、疾患発症経路の解析にも応用されてきている。上述のように pSS は多因子疾患のため、個々の疾患感受性多型が疾患に与える影響は単一遺伝子疾患より少ないが、病態の一面を形成していると考えられるため、その役割を理解することは重要である。

本稿では、GWAS で明らかになった疾患感受性遺伝子や、これまで報告されている遺伝的背景を

## 疾患感受性遺伝子

GWAS およびこれまでの候補遺伝子アプローチで、pSS では他の自己免疫疾患同様、human leukocyte antigen (HLA) 領域に最も強い疾患感受性遺伝子が集簇していた。また、HLA 以外の領域 (非 HLA 領域) では、主に免疫機能に関連した複数の遺伝子が疾患感受性遺伝子であることが同定された。これら疾患感受性遺伝子は  $P < 5 \times 10^{-8}$  という厳しい GWAS 水準で判定されている。

## 1. HLA 遺伝子の関与

HLA 遺伝子領域は、ゲノム上の部位として多型性に富んでおり、その多型は pSS においても最大の遺伝的要因である。集団間での多様性も大きい領域であり、疾患感受性を示すアレルは人種差などで大きく異なっている。たとえば、HLA-DRB1、HLA-DQA1 および HLA-DQB1 遺伝子の多型との関連が以前よりさまざまな集団で言われているが、そのリスクアレルは集団によって異なる。欧米、白人の集団では DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 ハプロタイプとの関連が報告されているが、日本人では DRB1\*04:05-DQA1\*03:01-DQB1\*04:01 ハプロタイプとの関連が報告されている。一方、同じ東

\* The genetics in primary Sjögren's syndrome.

\*\* Toshimasa SHIMIZU, M.D., Ph.D., Hideki NAKAMURA, M.D., Ph.D. & Atsushi KAWAKAMI, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リウマチ・膠原病内科〔〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1〕; Department of Immunology and Rheumatology, Division of Advanced Preventive Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki 852-8501, JAPAN

表1 pSSの疾患感受性遺伝子

候補遺伝子	主な機能	GWAS SNP	オッズ比	人種	文献
IRF5	I型インターフェロンシグナル経路の活性	rs3757387	1.44	ヨーロッパ	(3)
		rs17339836	1.58	ヨーロッパ	(3)
		rs3823536	1.49(多民族) <sup>o</sup> 1.54(ヨーロッパ)	多民族 ヨーロッパ	(4)
		rs5911079	1.72	多民族	(4)
		rs3807306	1.50	ヨーロッパ	(4)
STAT4	IL-12シグナル経路の活性, Th1細胞への分化	rs10553577	1.43	ヨーロッパ	(3)
		rs10168266	1.44	中国	(5)
		rs11889341	1.40	多民族	(4)
		rs7574865	1.51	ヨーロッパ	(4)
IL12A	Th1細胞への分化	rs485497	1.30	ヨーロッパ	(3)
OAS1	I型インターフェロンシグナル経路の活性	rs10774671	0.75	ヨーロッパ	(7)
TNIP1	NF-κBシグナル経路の抑制	rs6579837	1.43	ヨーロッパ	(3)
TNFAIP3	NF-κBシグナル経路の抑制	rs5029939	1.67	中国	(5)
BLK	B細胞シグナル経路への関与	rs2736345	1.37	ヨーロッパ	(3)
CXCR5	CXCL13の受容体, リンパ球の遊走・接着	rs7119038	1.35	ヨーロッパ	(3)
IKZF1	T, B細胞の分化, 増殖	rs4917129	0.70	中国	(8)
GTF2I, NCF1	好中球における活性酸素の産生	rs117026326	2.20	中国	(5) (6)

アジア人でも中国人においては, *DRB1\*08:03-DQA1\*01:03-DQB1\*06:01* ハプロタイプとの関連が報告されている<sup>2)</sup>.

ヨーロッパ系集団でのGWASではこれまでの報告でも認められている *HLA-DQB1* と *HLA-DQA1* が最も強い疾患感受性遺伝子であると同定された<sup>3)</sup>. TaylorらによるGWASの結果ではこれらに加え *HLA-DRB1* の関連も示している<sup>4)</sup>. 一方, 中国人集団のGWASにおいては *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* および *HLA-DPB1* の多型との関連性が示された<sup>5)</sup>.

## 2. 非HLA 遺伝子の関与

pSSの病態において自然免疫, 獲得免疫双方の関与がこれまでも報告されているが, pSSとの関連が報告された非HLA 遺伝子の多くもこれら自然免疫, 獲得免疫に関連するものであった(表1).

ヨーロッパ系集団でのGWASでは interferon regulatory factor 5 (*IRF5*), signal transducer and activator of transcription 4 (*STAT4*), interleukin 12 (*IL12A*), B lymphoid tyrosine kinase (*BLK*), C-X-C chemokine receptor 5 (*CXCR5*), TNFAIP3 interacting protein 1 (*TNIP1*) 遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定された<sup>3)</sup>. 一方,

中国人集団のGWASでは *STAT4* 遺伝子に加え tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (*TNFAIP3*) 遺伝子との関連を認めた<sup>5)</sup>. また, このGWAS<sup>5)</sup>では7q11.23領域の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism; SNP) において最も強い関連を認め, 当初は general transcription factor 2-I (*GTF2I*) 遺伝子が候補原因遺伝子と考えられていた. しかし, その後全身性エリテマトーデス (SLE) の検体を用いて, この領域を詳細に解析した結果, neutrophil cytosolic factor 1 (*NCF1*) 遺伝子が原因遺伝子であると考えられるようになった<sup>6)</sup>.

ほか, 後のGWASメタ解析等でヨーロッパ系集団において2'-5' oligoadenylate synthetase 1 (*OAS1*) 遺伝子<sup>7)</sup>, また中国人集団で IKAROS family zinc finger 1 (*IKZF1*) 遺伝子の関連が示された<sup>8)</sup>.

これらpSSで明らかとなった疾患感受性遺伝子領域の多くは, 非蛋白質コード領域にあり, 遺伝子多型が遺伝子の発現量に関与する発現定量的形質遺伝子座 (expression quantitative trait locus; eQTL) であることが明らかとなっている. こ

れら遺伝子の発現量の違いの積み重ねがpSS発症リスクの遺伝的要因を規定すると考えられる。

### 3. X染色体の関与

pSSの男女比は女性：男性=14：1と圧倒的に女性に多い<sup>9)</sup>。女性ホルモンの関与も報告されているが、独立してX染色体においてpSS発症にかかわる候補遺伝子が含まれていると考えられている。

これまでに、クラインフェルター症候群(47XXY)の男性はpSSの発症リスクが46XX女性と同様であること<sup>10)</sup>、またターナー症候群(45X)ではpSSの合併が稀であるのに対し、47XXXを有する女性におけるpSSの推定有病率は、46XXを有する女性と比べ2.9倍高いとの報告がある<sup>11)</sup>。しかし、これらに影響を与える原因遺伝子はいまだ判明しておらずさらなる検討が必要である。

## 疾患感受性遺伝子から考える 疾患発症メカニズム

以上、これまでに明らかになってきているpSSの疾患感受性遺伝子など関連が示されている遺伝的要因に関して述べてきた。ではこれら遺伝的要因はpSSの病態にどのようにかかわっていると考えられるか。

先に述べたように、抗原提示能に関与するHLA領域に加え、人種差はあるものの自然免疫、獲得免疫に働きかける因子にかかわる多くの非HLA領域の遺伝子の関与が伺える(表1)。

*IRF5* 遺伝子がコードする *IRF5* は、Toll like receptor (TLR) 3, 7, 9 および I 型インターフェロン (IFN) 受容体の下流で作用し、I 型 IFN のシグナル活性による抗ウイルス作用、また IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの産生を促進する転写因子である<sup>12)</sup>。また、ヨーロッパ系集団で同定された *OAS1* 遺伝子も、I 型 IFN 誘導遺伝子で、こちらもウイルス感染などによる I 型 IFN シグナル活性に関与している<sup>13)</sup>。pSS において I 型 IFN のシグナル活性はこれまでも報告されており、I 型 IFN シグネチャーがみられるとされており、これら遺伝的要因もかかわっているものと考えられる<sup>14)15)</sup>。*STAT4* 遺伝子がコードする *STAT4* も I 型 IFN シグナル伝達に関

与する転写因子である。*STAT4* は IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-23 などのサイトカインシグナル伝達にも関与する転写因子であり、ナイーブ CD4<sup>+</sup> T 細胞からヘルパー T (Th) 1 細胞への分化に重要な役割を果たしている。

*IL12A* 遺伝子は IL-12 の  $\alpha$  鎖をコードする。IL-12 は *STAT4* の上流で作用し、T 細胞と NK 細胞による IFN- $\gamma$  の産生そして Th1 細胞の分化、成熟に重要な役割を果たすサイトカインである<sup>16)</sup>。以上の疾患感受性遺伝子は I 型 IFN シグナル活性による自然免疫系の活性から IL-12, *STAT4* を介した T 細胞分化、成熟に主にかかわっていると考えられる。

また、*TNFAIP3* 遺伝子は A20 蛋白をコードし TLR4 活性、CD40, TNF $\alpha$  などによって誘導される NF- $\kappa$ B シグナルを抑制する。*TNIP1* 遺伝子も A20 蛋白と相互作用する分子をコードし、NF- $\kappa$ B シグナルを抑制する<sup>17)</sup>。これらはリスクアレルで発現が低下する eQTL であり、結果として NF- $\kappa$ B シグナルを増強させ、炎症性シグナルを活性化させると考えられる。

一方、*BLK* 遺伝子がコードする *BLK* は B 細胞シグナル伝達の活性化に関与しているチロシンキナーゼであり、この多型が B 細胞シグナル伝達の異常に関与していると考えられる。また、候補遺伝子アプローチで B cell activating factor (*BAFF*) 遺伝子の関与も報告されている<sup>18)</sup>。pSS において唾液腺浸潤細胞中の *BAFF* の発現上昇も報告されている<sup>19)</sup>。

また、*CXCR5* 遺伝子は、*CXCL13* に対する受容体である *CXCR5* をコードする。*CXCR5* は B 細胞に加え、リンパ組織内での T-B 細胞の interaction に必要な濾胞性ヘルパー T 細胞 (T<sub>fh</sub>) の表面に発現しており、リンパ濾胞内へのホーミングおよび B 細胞の分化に重要な役割を果たしている。実際、pSS の腺組織では異所性のリンパ濾胞が認められ、自己抗体産生にも関与していると考えられており、これらは B 細胞の分化、成熟、そして自己抗体産生に関与している可能性がある。

また、中国人集団で同定された *IKZF1* 遺伝子がコードする *IKZF1* はリンパ球 (T, B 細胞) の分化、増殖、B 細胞受容体シグナルを調整する転写因子であり<sup>8)</sup>、この遺伝子は T 細胞における

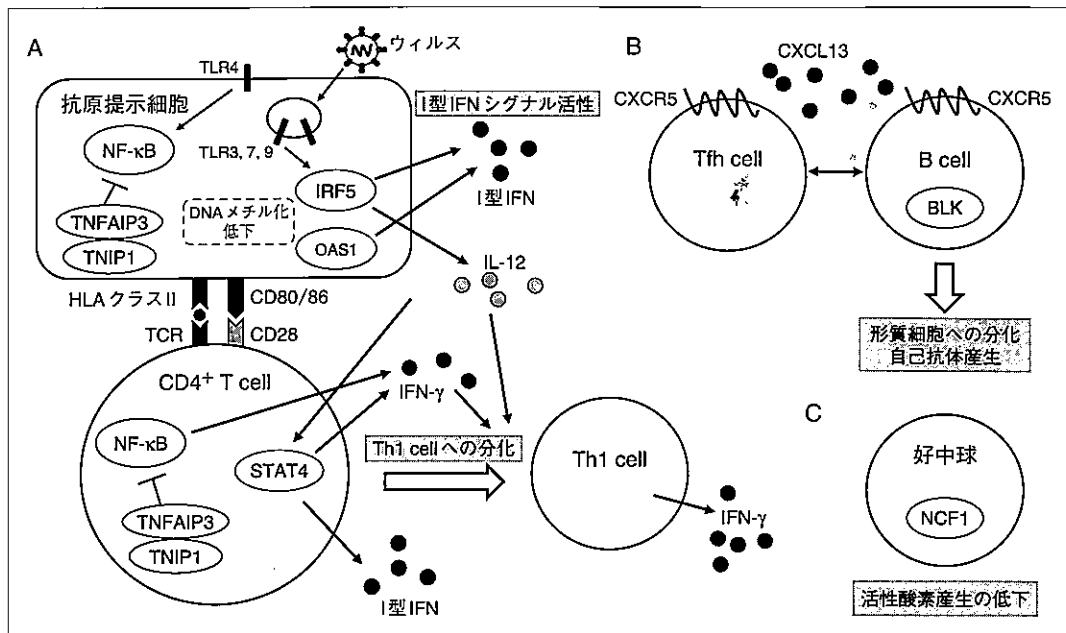


図1 遺伝的要因から考えられるpSSの発症経路

これまでに判明している遺伝的要因からは、HLAクラスIIによる自己抗原提示機能の関与に加え、抗原提示細胞でのI型IFNシグナル活性、またIL-12産生増多、STAT4を介したIFN- $\gamma$ 産生増多によるTh1細胞への分化、*TNFAIP3*、*TNIP1*発現低下によるNF- $\kappa$ Bシグナルの活性(A)、Tfh細胞とのinteractionによるB細胞の分化、自己抗体産生(B)、好中球の活性酸素産生低下(C)などの免疫活性がpSS発症の一因になっており、ここに環境要因、エピゲノム修飾も関与すると考えられる。

STAT4活性にも関与すると報告されていることから<sup>20)</sup>、こちらも獲得免疫活性に影響を与えているものと考えられる。

同じく中国人集団で同定された*NCF1*遺伝子によってコードされるNADPHオキシダーゼのサブユニットは、好中球においてフリーラジカルである活性酸素(reactive oxygen species; ROS)を産生する役割を果たす。このリスクアレルではオキシダーゼの活性が下がり、ROSの産生低下につながると考えられ、ROSを介した独立した自己免疫メカニズムに関与しているものと思われる<sup>6)</sup>。

これらをまとめると、HLAクラスIIによる自己抗原提示機能の関与に加え、形質細胞様樹状細胞をはじめとする抗原提示細胞での自己抗原やウイルス感染などからのTLR3、7、9の活性によるI型IFNシグナル活性、またIL-12産生増多、IL-12によるSTAT4を介したIFN $\gamma$ 産生増多によるTh1細胞への分化、成熟、TLR刺激等による抗原提示細胞またT細胞でのNF- $\kappa$ Bシグナルの活性、B細胞の分化、成熟、自己抗体産生、そして好中

球のROS産生低下などの種々の免疫活性に遺伝的要因がかかわり、pSS発症の一因になっていると考察される(図1)。また、なんらかの形でX染色体上の遺伝子も関与している可能性がある。

### おわりに

pSSにおける遺伝的要因と考えられる発症メカニズムについて概説した。

GWASなどの遺伝的解析の発展により、疾患感受性遺伝子を網羅的に同定することが可能となり、pSSを含め多くの自己免疫疾患の遺伝的背景の全貌が明らかになりつつある。また、同定されたpSSの疾患感受性遺伝子の多くは他の自己免疫疾患(特にSLE)と共有される遺伝子領域であり、遺伝学的な共通性が伺える。しかし、疾患特異性を決定している因子としては、当然疾患感受性遺伝子などの遺伝的要因のみでは説明できず、環境要因をはじめとした多因子の関与をさらに解析していく必要がある。さらに、遺伝子発現の制御機構としてはエピゲノム修飾の関与もあ

り、これまでに pSS においては I 型 IFN 誘導遺伝子のプロモーター領域における DNA のメチル化低下などが報告されており、その解析も進められている<sup>2)</sup>。エピゲノム修飾は遺伝的要因と環境要因が合流する生体応答レベルの1つであり、疾患感受性遺伝子とエピゲノム修飾、環境要因を関連づけ、より明確な pSS の病態理解を深めていくためのさらなる解析の発展が期待される。

### 文 献

- 1) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome : new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 347.
- 2) Kang HI, Fei HM, Saito I, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucosoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993 ; 150(8 Pt 1) : 3615.
- 3) Lessard CJ, Li H, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1284.
- 4) Taylor KE, Wong Q, Levine DM, et al. Genome-Wide Association Analysis Reveals Genetic Heterogeneity of Sjögren's Syndrome According to Ancestry. *Arthritis Rheumatol* 2017 ; 69 : 1294.
- 5) Li Y, Zhang K, Chen H, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 1361.
- 6) Zhao J, Ma J, Deng Y, et al. A missense variant in NCF1 is associated with susceptibility to multiple autoimmune diseases. *Nat Genet* 2017 ; 49 : 433.
- 7) Li H, Reksten TR, Ice JA, et al. Identification of a Sjögren's syndrome susceptibility locus at OAS1 that influences isoform switching, protein expression, and responsiveness to type I interferons. *PLoS Genet* 2017 ; 13 : e1006820.
- 8) Qu S, Du Y, Chang S, et al. Common variants near IKZF1 are associated with primary Sjögren's syndrome in Han Chinese. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0177320.
- 9) Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zehner M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients : a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 1042.
- 10) Harris VM, Sharma R, Cavett J, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2016 ; 168 : 25.
- 11) Liu K, Kurien BT, Zimmerman SL, et al. X Chromosome Dose and Sex Bias in Autoimmune Diseases : Increased Prevalence of 47,XXX in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 1290.
- 12) Takaoka A, Yanai H, Kondo S, et al. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature* 2005 ; 434 : 243.
- 13) Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5' oligoadenylate synthetase family : unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie* 2007 ; 89 : 779.
- 14) Kimoto O, Sawada J, Shimoyama K, et al. Activation of the interferon pathway in peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 310.
- 15) Vakaloglou KM, Mavragani CP. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome : an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011 ; 23 : 459.
- 16) Xu M, Mizoguchi I, Morishima N, et al. Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27. *Clin Dev Immunol* 2010 ; 2010.
- 17) Beyaert R, Heyninx K, Van Huffel S. A20 and A20-binding proteins as cellular inhibitors of nuclear factor-kappa B-dependent gene expression and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000 ; 60 : 1143.
- 18) Nossent JC, Lester S, Zahra D, et al. Polymorphism in the 5' regulatory region of the B-lymphocyte activating factor gene is associated with the Ro/La autoantibody response and serum BAFF levels in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 : 1311.
- 19) Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al. Aberrant

expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 1134.

20) Yap WH, Yeoh E, Tay A, et al. STAT4 is a target of

the hematopoietic zinc-finger transcription factor Ikaros in T cells. *FEBS Lett* 2005 ; 579 : 4470.

21) Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Nordmark G. Epigenetic alterations in primary Sjögren's syndrome- an overview. *Clin Immunol* 2018 ; 196 : 12.

\* \* \*