

論 文 要 旨

Hypermethylation of *MST1* in IgG4-related autoimmune pancreatitis
and rheumatoid arthritis

(IgG4 関連疾患自己免疫性膵炎と関節リウマチにおける
MST1 遺伝子の高メチル化について)

関西医科大学内科学第三講座
(指導：岡崎 和一 教授)

福原 貴太郎

【目的】

我々は Mst1 キナーゼが Rap1 シグナルの下流エフェクター分子として、同じく下流エフェクターとして同定した Rassf5c (RapL)とともに接着分子インテグリンの制御をおこなうことを明らかにした。Mst1 や Rassf5c 欠損マウスではインテグリン依存性の接着過程の異常に伴う免疫系の低形成とともに、負の選択や制御性 T 細胞の分化・機能の低下など自己免疫寛容の破綻により、加齢に伴い、自己抗体産生や多臓器にマイルドな炎症細胞浸潤をおこす自己免疫を発症することが明らかとなっている。近年になりヒトでも MST1 欠損症が発見され T 細胞の減少をとともなう重度の免疫不全状態および自己免疫となることが報告されたことから、MST1 はヒトの免疫系においても重要な機能をなすと推察される。加えて *MST1* や *RASSF5C* はエピジェネティックなゲノムの修飾により癌の進行に関係していることが報告され、*MST1* と *RASSF5C* の発現にエピゲノム制御が重要な役割を果たしていると考えられるが、*MST1* や *RASSF5C* のエピゲノム制御の自己免疫における役割は明らかになっていない。

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ステロイド感受性の炎症細胞浸潤が起こる比較的高齢者にみられる自己免疫疾患であり、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、末梢の制御性 T 細胞 (Treg) の減少やヘルパー T 細胞の Th1/Th2 バランスにおける Th2 優位、自然免疫系の Toll-like receptor などに異常があることが報告されている。我々は IgG4-RD における非破壊性の細胞浸潤と自己抗体の産生、および制御性 T 細胞の異常が、Mst1 欠損マウスに類似していること、比較的高齢者で発症しエピゲノム制御が関係する可能性があることに着目した。そこで、本研究においてはヒトにおける *MST1* および *RASSF5C* のエピゲノム制御と自己免疫症との関連を調べるために、IgG4-RD と、病気のコントロールとして関節リウマチ(RA)を対象に *MST1*, *RASSF5C* プロモーター領域の CpG メチル化の頻度を測定した。

【方法】

国際診断基準に合致した IgG4-RD 患者 20 症例、健常人 10 人、RA 患者 22 症例の末梢血より抽出した白血球 DNA を用い、*MST1* および *RASSF5C* 遺伝子のプロモーター領域における CpG メチル化頻度をバイサルファイトシーケンス法にて評価した。また、IgG4-RD 患者 12 症例および健常人 10 人の末梢血白血球を細胞質内免疫染色してフローサイトメトリー法にて制御性 T 細胞における MST1 の発現を検討した。

【結果と考察】

プロモーター領域の CpG メチル化は、その遺伝子の不活性化に重要であり、CpG メチル化頻度が増加すると遺伝子の発現は低くなることが知られている。*MST1* の DNA メチレーションの頻度は、全体としては IgG4-RD 群、RA 群、健常人コントロール群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て検討すると膵外病変をもつ群で統計的有意差を

もって高くなった。この頻度は年齢に相関せず *RASSF5C* では変化が認められなかったことより、*MST1* と隣接病変を合併する IgG4-RD に特異的な現象であると結論した。つぎに、この DNA メチレーション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* の発現量を定量した。フローサイトメトリー法で計測される Treg と Treg 以外の CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Tconv) での *MST1* の信号強度の比を指標として疾患群 12 症例と健常人コントロール群 10 人で比較を行った。IgG4-RD 群はコントロール群に比べて有意に *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 DNA メチレーション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う可能性が示唆された。