

報道関係各位

2018年10月23日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「*MLX*遺伝子の一塩基変異が高安動脈炎の悪化の原因となる分子メカニズムを解明」 — 新規診断・治療法の開発に期待 —

### 【ポイント】

- 若年女性の発症例が多い全身性の血管炎である高安動脈炎が発見されて約100年が経ちますが、いまだにその原因は明らかにされておらず、有効な治療法も確立していません。
- 以前に高安動脈炎の新規感受性遺伝子として同定した*MLX*遺伝子の一塩基変異(SNP)が疾患の重症度と相関があることと、その分子メカニズムを解明しました。
- 今後、高安動脈炎の新規診断・治療方法開発の進展に寄与することが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科分野の前嶋康浩講師の研究グループは、榊原記念病院、東京大学、等との共同研究で、高安動脈炎の病勢悪化の原因が*MLX*遺伝子の一塩基変異によることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、AMED 補助金ならびに武田科学振興財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、米国心臓協会誌 *Circulation: Genomic and Precision Medicine* に、2018年10月15日(米国東部時間)にオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

高安動脈炎は大動脈をはじめとする大型動脈が炎症に侵されて狭窄や拡張を生じ、多彩かつ重篤な症状を示す難治性疾患です。約100年前に本邦で発見されて以来、患者数が多い(全患者数約6,000名、毎年新規発症数は約300名前後)こともあり、我が国が本疾患研究の先頭に立ってきました。高安動脈炎は自己免疫異常により病状が進展しますが、その発症機序については不明のままです。そのため治療は非特異的な免疫抑制療法に限られており、治療難渋例が多いのが現状です。高安動脈炎患者の約98%は孤発例ですが、一卵性双生児の症例や親子発症例が存在することから、本症の発症に遺伝要因が関与している可能性は以前から指摘されてきました。以前に、免疫制御に関与しているヒト白血球組織適合抗原(HLA)クラスI分子-B\*52の陽性例では、陰性例と比較して重症例が多いことが報告されています。研究グループは以前に高安動脈炎患者を対象とした全ゲノム関連解析(GWAS)を施行して高安動脈炎の疾患関連感受性遺伝子が発見しました(Terao C et al. *Am J Hum Genet* 2013)。その結果、既知の6番染色体上にある*HLA-B*領域の

ほか、5番染色体上にある *IL12B* 領域と17番染色体上にある *MLX* 領域の一塩基多型(SNP)が高安動脈炎と関連していることを見いだしました。しかしながら、これらのうちのどの遺伝子が高安動脈炎の発症により重要な役割を担っているかについては不明のままです。

### 【研究成果の概要】

高安動脈炎患者96名(男性 5名、女性 91名、平均年齢 46.8歳、平均年齢 27.2歳)のうち、*MLX*遺伝子のリスクアレル(*GG*, n=33, 34%; *AG*, n=43, 45%)を有する患者の方がリスクアレルを有さない患者(*AA*, n=20, 21%)より有意に多数でした。また、中等度から重度の大動脈弁閉鎖不全を合併する比率は*MLX*遺伝子のリスクアレルを有する高安動脈炎患者(*GG*, 9/33名, 27%; *AG*, 11/43名, 26%)の方がリスクアレルを有さない高安動脈炎患者(*AA*, 1/20名, 5%)より有意に多数であり、1名あたりの動脈病変数も*MLX*遺伝子のリスクアレルを有する高安動脈炎患者(*GG*, 4.5; *AG*, 4.1)の方がリスクアレルを有さない高安動脈炎患者(*AA*, 2.1)より有意に多数でした。さらに、最も広汎な血管病変を示す沼野分類タイプ5を示す比率も*MLX*遺伝子のリスクアレルを有する高安動脈炎患者(*GG*, 49%; *AG*, 28%)の方がリスクアレルを有さない高安動脈炎患者(*AA*, 15%)より有意に多数でした。

*In situ* hybridization法にてマウス動脈における*MLX*遺伝子の発現分布を検討したところ、動脈分岐部における明らかな発現上昇は認められませんでした。大動脈弁において著明な*MLX*遺伝子の発現上昇を認めました。

*In vitro*実験の結果、*MLX*-Q139Rタンパクは*MLX*-WTタンパクに比して転写因子MondoAとのヘテロ二量体を容易に形成すること、*MLX*-Q139RとMondoAの複合体は*MLX*-WTとMondoAの複合体よりも転写活性が有意に上昇することを発見しました。*MLX*-Q139Rを導入したヒト大動脈由来平滑筋細胞では、*MLX*-WTを導入したヒト大動脈由来平滑筋細胞よりも内

在性の抗酸化物質阻害因子であると同時にインフラマソーム<sup>注1)</sup>形成を促進する作用があるTXNIP<sup>注2)</sup>ならびにインフラマソームの主要構成成分NLRP3のタンパク量が有意に増加していました。*MLX*-Q139Rを導入したマクロファージ様RAW264.7細胞では、*MLX*-WTを導入したRAW264.7細胞よりも細胞増殖能、血管内皮細胞への接着能いずれも有意に上昇していました。

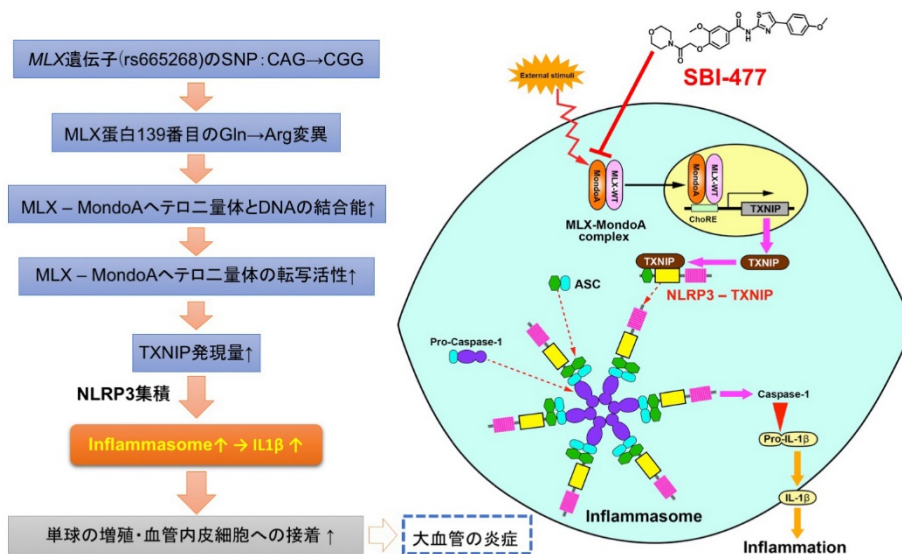


図 高安動脈炎患者に見られる*MLX*のSNPは転写産物TXNIPの発現増加を招き、inflammasomeを介した炎症の活性化を惹起する

### 【研究成果の意義】

SNPによる*MLX*のQ139R変異はそのDNA結合部位において荷電変化を生じますが、今回の検討によって*MLX*の転写活性に影響を与える機能獲得性変異であることが示唆されました。hASMCsや高安動脈炎患者由来のPBMCsにおいては、インフラマソーム構成因子の発現がQ139R変異により上昇していたことなどの結果より、*MLX*遺伝子のSNPによる変異はTXNIP発現上昇を介してインフラマソーム形成を促進していることが示唆されました。さらに、*MLX*のQ139R変異によりマクロファージ様細胞の増殖や血管内皮細胞への接着能が

亢進したことより、血管壁における炎症の惹起に関与していることが示唆されました。このように、本研究の結果より、高安動脈炎における *MLX* 遺伝子の Q139R 変異は、TXNIP の発現上昇を介して高安動脈炎の発症や病状進展に関与している可能性が示されました。これらの知見は、今後、高安動脈炎の新規診断・治療方法開発の進展に寄与することが期待されます。

注 1). インフラマソーム: 自然免疫を担う分子複合体で、細胞内異物に反応し、最終的に、IL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインを活性化する役割を担っている。

注 2). TXNIP: 内因性抗酸化物質チオレドキシンの阻害因子である thioredoxin-interacting protein の略称。

## 【論文情報】

掲載誌: Circulation: Genomic and Precision Medicine

論文タイトル: Single Nucleotide Polymorphism of the *MLX* gene is associated with Takayasu arteritis

## 【研究者プロフィール】

前嶋 康浩(マエジマ ヤスヒロ) Maejima Yasuhiro

東京医科歯科大学

循環制御内科学分野 講師

### ・研究領域

循環器内科学



## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

循環制御内科学分野 氏名 前嶋 康浩(マエジマ ヤスヒロ)

TEL: 03-5803-5231 FAX: 03-5803-0133

E-mail: ymaeji.cvm@tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp