

高安動脈炎の病態解明



東京医科歯科大学循環制御内科学 非常勤講師 田村 夏子

【背景】

高安動脈炎は全身の大きな血管に炎症を引き起こす難病です。若年から中年の女性に多く、西欧諸国よりアジア地域で頻度が高いことが知られています。長らく原因不明でしたが、近年日本でゲノムワイド関連解析が行われ、IL12B遺伝子やMLX遺伝子が疾患に関連していることが分かりました。今回わかった変異は、MLX遺伝子の139番目がAからGへ変換することで翻訳されるアミノ酸がグルタミン (Q) からアルギニン (R) に置換する遺伝子変異 (MLX-Q139R) です (Terao, C. *et al.* Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297 .2013)。アミノ酸変異を伴う変異であることから、私たちはMLX遺伝子に注目して研究を行っており、変異型MLX遺伝子を持つ患者は重症の大動脈弁閉鎖不全症を併発する割合が高いこと、沼野分類で最も病変の広がりが多いtype Vの割合が多いことを報告しました。また、培養細胞内の変化では変異型MLX遺伝子によりNLRP3-inflammasomeという物質の集まりを介して炎症反応が促進されることを報告しました (Tamura, N. *et al.* Single-Nucleotide Polymorphism of the MLX Gene Is Associated With Takayasu Arteritis. *Circ. Genomic Precis. Med.* 2018)。さらに、MLX遺伝子が大動脈弁組織や褐色脂肪組織、小腸に多く発現していることが分かりましたが、MLX遺伝子の変異することでどのように高安動脈炎の発症に関わっているのかはまだ分かっていません。

【目的】

変異型MLX遺伝子が高安動脈炎の発症にどのように関わっているかを解明するため、変異型MLX遺伝子を持つモデルマウスを作成し血管炎との関連を調べることを本研究の目的としました。

【方法】

変異型MLX遺伝子が血管炎に関与しているかどうかの検討として、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いて変異型MLX遺伝子 (MLX-Q139R) ノックインマウスを作成し、約13週令のマウスの血管などについて病理学的に評価を行い、野生型マウスと比較しました。

【結果】

変異型MLXノックインマウスの血管断面積は野生型と比較して有意に増大していました。(野生型マウス vs 変異型MLXノックインマウス: mean $82225 \mu\text{m}^2$ vs $127342 \mu\text{m}^2$: $p < 0.05$) 血管の壁の厚み

は野生型と比較して肥厚していました。また、血管壁には炎症性的変化と考えられるリンパ球の浸潤や弾性繊維の断裂を認めました。血管周囲では、褐色脂肪組織の増大、リンパ節腫大を認めました（図1）。

血管・血管周囲以外の特徴としては、変異型MLXノックインマウスでは野生型マウスと比較して体重が減少していました（野生型 vs 変異型MLXノックインマウス：mean 23 g vs 19 g：p < 0.01）。また、大動脈弁組織の肥大、小腸パイエル板の肥厚や大腸平滑筋の肥大がみられました。一方で、寿命や出産に明らかな影響はありませんでした。

【考 察】

変異型MLX遺伝子ノックインマウスで、野生型マウスと比較して血管断面積が増大していたことから、変異型MLX遺伝子が血管壁肥厚に影響をおよぼしていることが分かりました。また、血管壁へのリンパ球の浸潤や弾性繊維の断裂は炎症的变化を示しており、このような血管壁肥厚や炎症性的変化は本疾患において臨床的にもみられるため、変異型MLX遺伝子が高安動脈炎の発症に影響を与えていることが推測されます。

また、血管周囲の褐色脂肪組織やリンパ節も腫大しており、血管炎の発症に関わっている可能性があります。褐色脂肪組織は男性より女性に、高齢者より若年者で活動性が高いことが報告されており（Cypess, A. M. *et al.* Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N. Engl. J. Med.* 2009）、本疾患の疫学的特徴にも当てはまることから、今後これらの関連についてのさらなる研究が必要であると考えています。

【謝 辞】

この度は、皆様からの寄付で成り立っている難病財団の貴重な研究費をいただき、誠にありがとうございました。今回の研究内容をさらに発展させ、病態解明や新規治療の開発に貢献できればと考えております。

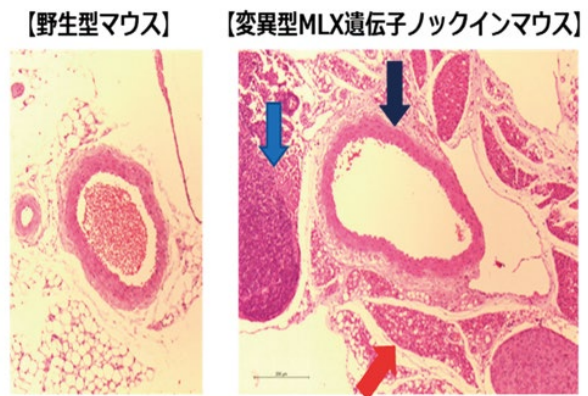


図1：野生型マウスと比較して変異型 MLX 遺伝子ノックインマウスでは血管断面積が有意に増大し（黒矢印）、血管周囲褐色脂肪組織（赤矢印）やリンパ節（青矢印）も増大した。