

□文献紹介□

自己免疫疾患における *TYK2* の遺伝子型に対する表現型の違いの検討

自己免疫疾患とは異物を認識し排除するための役割を持つ免疫系が、自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまうことで症状を起こす、免疫寛容の破綻による疾患の総称である。*Tyrosine kinase 2 (TYK2)* はチロシンキナーゼメンバーであり、受容体サブユニットをリン酸化することでサイトカインシグナルを伝達する。また *TYK2* は I 型と II 型両方のインターフェロンシグナル経路に関与し、自己免疫疾患の治療ターゲットとして、最近注目されている。

筆者らはゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) を用いて、自己免疫疾患の *TYK2* 領域について調べた。GWAS で解析対象となる一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) は、ある一塩基が他の塩基に置き換わっている変異であり、患者と健常者間で頻度差のある SNPs を同定することにより病気に関わる遺伝子候補を同定することができる。GWAS を用いて強直性脊椎炎 8,726 人、Crohn 病 4,017 人、多発性硬化症 16,691 人、乾癬 2,814 人、潰瘍性大腸炎 3,781 人と健常人 19,738 人の *TYK2* 領域の SNPs の解析を行った。その結果、自己免疫疾患に関わる rs34536443 と rs12720356 の 2 つ SNPs を見出した。

Rs34536443 C/C (マイナー塩基をホモで持つ人) は G/G (メジャー塩基をホモで持つ人) に比べて統計学的

に乾癬をはじめとする自己免疫疾患になりにくいことがわかった。

In vitro の実験において SNPs を HEK293T 細胞に移入し解析したところ、rs34536443 C/C では G/G と比較して *TYK2* 蛋白の発現量には変化なかったが、リン酸化が阻害され、 $\text{IFN}\alpha$ 、 $\text{IFN}\beta$ などのサイトカインシグナル機能が抑制された。また自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスを用いた *in vivo* の実験では rs34536443 G/G のマウスは自己免疫性脳脊髄炎を発症したが、C/C のマウスは神経症状の発症が抑制された。また、 $\text{IFN}\beta$ などのサイトカイン刺激による免疫反応も C/C マウスでは G/G に比べて抑制されていた。

以上より Rs34536443 C/C では *TYK2* によるサイトカインシグナル伝達が減弱しており、結果として自己免疫疾患になりにくいと考えられた。*TYK2* を阻害することで自己免疫疾患の症状の抑制効果が期待できる。

Dendrou CA, et al: Resolving *TYK2* locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Science Translational Medicine* 8(363): 363ra149, 2016

(慶應義塾大学 向井 美穂)