

京都大学	博士（医学）	氏名	秋月修治
論文題目	PLD4 is a genetic determinant to systemic lupus erythematosus and involved in murine autoimmune phenotypes. (PLD4は全身性エリテマトーデスの遺伝的決定因子であり、マウス自己免疫表現型に関与する。)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】 全身性エリテマトーデス (SLE) は自己抗体の産生を特徴とする全身性自己免疫疾患であり、発病には複数の遺伝的・環境的要因が関わる多因子疾患である。本研究は日本人 SLE 患者を対象に全ゲノム関連解析 (GWAS) を行い、同定された新規の疾患感受性遺伝子の機能解明として遺伝子変異マウスの解析を行った。</p> <p>【方法】 SLE 患者 474 人と健常対象 2162 人を対象にジェノタイプングを行い、既報の GWAS 研究と組み合わせてメタ解析を実施した。同定された新規の疾患感受性遺伝子に関し、遺伝子変異マウスの解析を行った。</p> <p>【結果】 GWAS の結果、SLE 患者と有意な相関を示す一塩基多型は、HLA 領域で最も強いシグナル (rs796780915、$p = 1.3 \times 10^{-29}$) を示した。また、14 の非 HLA 遺伝子座が同定された。その中で、第 14 番染色体の AHNAK2/PLD4 (rs2582511、$p = 7.9 \times 10^{-11}$)、X 染色体の MAMLD1 (rs143181706、$p = 3.7 \times 10^{-8}$) は過去に報告されない新規の SLE 疾患感受性遺伝子座であった。また、臨床情報と対比の結果、rs2582511 のリスク対立遺伝子座は抗 dsDNA 抗体の陽性率と相関を示した。PLD4 は機能の詳細は未知であり。本研究では自己免疫疾患関連を精査するため、Pld4 変異マウスを解析した。Pld4 変異マウスは脾腫、胚中心の過形成を示し、濾胞性/辺縁帯 B 細胞、マクロファージ、形質細胞様樹状細胞、胚中心 B 細胞、濾胞性ヘルパー T 細胞の増加を認めた。また、幼体より血清 BAFF が高値を示し、成体になるに従い B 細胞の数的増加を示し、高ガンマグロブリン血症、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、腎糸球体に免疫複合体の沈着を認めた。以上より、Pld4 変異マウスは B 細胞の数的・質的恒常性の異常を有し、かつヒト SLE に類似した液性免疫系の寛容破綻が示唆された。</p> <p>【結論】 日本人 SLE の GWAS メタ解析により、新規の疾患感受性遺伝子として AHNAK2/PLD4、MAMLD1 を同定した。Pld4 変異マウスの解析の結果、PLD4 は生物種を超え SLE 病態との関連が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

全身性エリテマトーデス (SLE) は複数の遺伝的・環境的要因が関わる多因子疾患である。本研究は日本人 SLE 患者を対象に全ゲノム関連解析 (GWAS) のメタ解析を行い、新規の疾患感受性遺伝子として *PLD4*、*MAMLD1* を同定した。また、臨床情報と対比の結果、*PLD4* のリスク対立遺伝子座は抗二本鎖 DNA 抗体の存在と相関を示した。

PLD4 は既知のホスホリパーゼ D 活性を有さず、生化学的活性を含め機能の詳細は未知である。本研究では *Pld4* ナンセンス変異マウスを用いて、*PLD4* の自己免疫との関りを *in vivo* 実験を中心に解析した。変異ホモ接合体マウスは対照に比して、脾腫、リンパ節腫大を呈し、リンパ節胚中心の過形成を示した。また、ホモ接合体では幼体より血清 BAFF が高値を示し、胚中心 B 細胞、濾胞性ヘルパー T 細胞の増加、および、高ガンマグロブリン血症、抗核抗体、抗二本鎖 DNA 抗体を有し、腎糸球体の免疫複合体 (IgG、C3) の沈着、I 型インターフェロン関連遺伝子の高発現等、ヒト SLE に類似した液性免疫系の寛容破綻を示唆する結果が得られた。本研究を通じ、機能未知であった *PLD4* が、生物種を超え自己免疫疾患との関連が示され、特に B 細胞のホメオスターシスの制御を通じ、免疫寛容の維持に関わることを提唱した。

以上の研究は自己免疫疾患における *PLD4* の役割解明に貢献し SLE 病態の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 4 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降