

Low *MICA* gene expression confers an increased risk of Graves' disease:
a Mendelian randomization study

バセドウ病リスク上昇に *MICA* 遺伝子の低発現が関わる
—メンデル無作為化解析結果—

Yoichi Sutoh,^{1*} Shohei Komaki,¹ Taiki Yamaji,² Shiori Suzuki,^{2,3} Ryoko Katagiri,² Norie Sawada,²
Kanakano Ono,¹ Hideki Ohmomo,¹ Tsuyoshi Hachiya,¹ Yayoi Otsuka-Yamasaki,¹ Akira Takashima,¹ So
Umekage,¹ Motoki Iwasaki,² and Atsushi Shimizu^{1,4}

須藤洋一^{1,*}、小巻翔平¹、山地太樹²、鈴木詩織^{2,3}、片桐諒子²、澤田典絵²、小野加奈子¹、
大桃秀樹¹、八谷剛史¹、山崎弥生¹、高嶋聰¹、梅影創¹、岩崎基²、清水厚志^{1,4}

- 1 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
生体情報解析部門
- 2 国立がん研究センター 社会と健康研究センター 疫学・予防研究グループ
- 3 東京慈恵会医科大学大学院 包括がん医学部門
- 4 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門

*Corresponding author

【研究のポイント】

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門の須藤洋一 特命講師、同部門 部門長の清水厚志 教授らの研究グループは、国立がん研究センター疫学研究部の岩崎基 部長らと共同で、細胞がストレスを受けた際に発現する“デンジャーシグナル分子”と疾患リスクとの因果関係を解析しました。

その結果、代表的なデンジャーシグナル分子である *MICA* 遺伝子の発現量と甲状腺ホルモンが過剰に分泌される疾患の一種であるバセドウ病の発症リスクとの間に因果関係が示唆されました (図1)。

この成果は 2021 年 12 月 3 日付けで、アメリカ甲状腺学会公式の専門誌 Thyroid に電子版が公開されました。

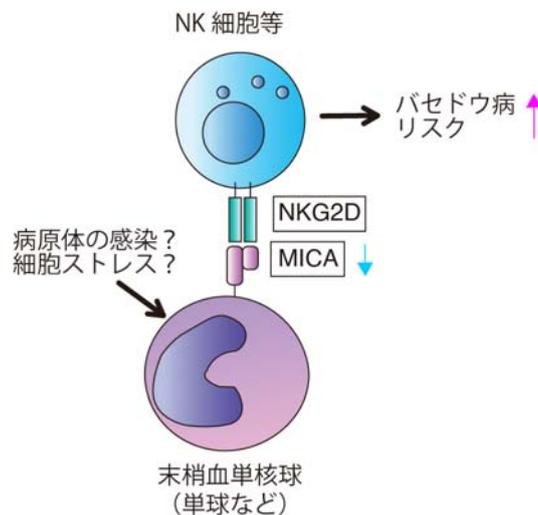


図1 本研究から予想されるデンジャーシグナルの一つ MICA の働き。MICA 発現が低い場合（青矢印）、バセドウ病リスクの上昇（赤矢印）が起きる。

【概要】

私達の体を構成する細胞は、日常生活の中で様々なストレス*1に晒されます。免疫系は、ウイルス等の病原体から体を守る一方で、こうしたストレスを受けて変質しつつある細胞を速やかに発見し排除する役割を持っています。その中核を担う免疫細胞がナチュラルキラー（NK）細胞です。ストレスを受けた細胞は表面に特徴的な分子を目印として発現します。これらはストレスを受けた細胞からの「危険信号」のような働きを持つことから「デンジャーシグナル」と呼ばれます。NK 細胞はストレスを受けた細胞表面のデンジャーシグナルを特殊な受容体（NKG2D 等）により認識すると、相手を攻撃する仕組みを活性化させ、速やかに排除します。こうした仕組みにより、ストレス細胞の増殖によるがん化や機能低下した細胞の増加を未然に防いでいると考えられています。

興味深いことにデンジャーシグナルは、攻撃する側である免疫細胞にも現れることがあります。例えば、動脈硬化で血管内を詰まらせるプラークを排除しようと集まるマクロファージや、病原体を認識して活性化した T 細胞などです。これらは、他の免疫細胞から攻撃を受けて排除され、最終的に免疫系の過剰な活性化を抑える役割があると予想されていますが、研究が少なく詳細はわかりません。

もし、免疫細胞に現れるデンジャーシグナルが、免疫系の制御に関わっているのなら、免疫細胞におけるデンジャーシグナルの発現量の大小と各種の疾患リスクとの間に、因果関係が認められてもおかしくありません。ただし、研究が乏しく、具体的にどの疾患のリスク変化として現れるか、現時点では予想が困難です。

そこで、私達はまず、東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画の参加者から収集した約 4 万 5 千人分の遺伝子多型^{*2}を解析し、デンジャーシグナル分子の発現量に関係する遺伝子多型 (eQTL^{*3}) が、どの疾患の発症リスクと関与するかをフェノムワイド関連解析 (PheWAS^{*4}) と呼ばれる手法で解析しました。その結果、解析可能な 35 種類の疾患のうち、eQTL に関連する可能性があるものとして、10 種類の疾患に絞り込むことができました。

さらに、この 10 種類の疾患のうち、デンジャーシグナルの発現量が原因となって発症リスクが変化する疾患について、メンデル無作為化解析^{*5} という遺伝統計学的手法で詳細に解析しました (図 2)。その際、遺伝子発現量のデータとして、TMM 計画の岩手県参加者約 400 名の遺伝子発現情報等を用いました。

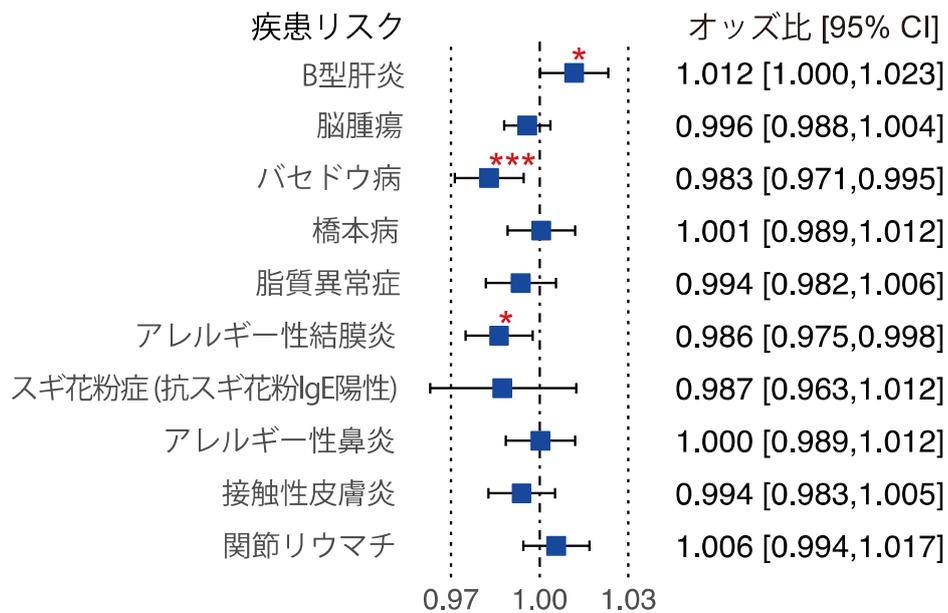


図2 メンデル無作為化解析による MICA 遺伝子の発現量と疾患リスクとの関連。

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.005$

その結果、デンジャーシグナル分子の中でも MICA と呼ばれる分子の発現量が免疫細胞中で低い人は、バセドウ病^{*6}のリスクが高いことがわかりました。

【まとめと展望】

本研究により、バセドウ病と免疫細胞における MICA 発現量との間の因果関係が示されました。MICA だけの影響力は決して大きいわけではありませんが、この発見を手がかりに、今後バセドウ病が発症するまでの各種免疫細胞の役割について解明が進み、予防・治療法の確立に向けて研究が進むことが期待されます。

【用語解説】

*1 細胞ストレス

一般的に「ストレス」と言うと精神的なストレスを意味しますが、細胞ストレスは、細胞の活動に影響する様々な「負荷」のことを指します。代表的なものに紫外線やウイルス感染があり、これらは細胞核に存在する DNA にダメージを与えることが知られています。

細胞には優れた DNA 修復機構があり、ダメージは速やかに修復されますが、いくつかの変異は修復を逃れ、時間とともに蓄積します。こうした DNA へのダメージは細胞増殖の制御などに影響を与え、がん細胞などへの変異につながると考えられています。

*2 遺伝子多型

ゲノム上の塩基配列が個人ごとに異なっている状態を指します。

*3 expression-quantitative trait locus (eQTL)

遺伝子発現量に関連する遺伝的多型です。一般的に、遺伝子は DNA からメッセンジャー RNA にコピー（転写）され、それを基にタンパク質が合成（翻訳）されます。遺伝子がメッセンジャー RNA に転写されることを、発現と呼び、細胞中のメッセンジャー RNA 数を算出することで、どの程度発現しているかの指標とします。今回の解析では、TMM 計画参加者のうち、約 400 名の免疫細胞の遺伝子発現を解析して得られた全遺伝子発現データ（トランスクリプトーム）と、それに対応する遺伝子多型データとの関連性を、回帰分析という手法で解析しています。

*4 フェノムワイド関連解析 (Phenome-wide association studies)

特定の遺伝子多型について、様々な表現型（疾患等）のリスクとの関連を網羅的に調べる手法です。

*5 メンデル無作為化解析

eQTL 解析やフェノムワイド関連解析だけからは、デンジャーシグナル発現と疾患リスクとの関連性はわかりますが、どちらが原因でどちらが結果か（因果関係）についてはわかりません。メンデル無作為化解析は、無作為化と呼ばれる統計手法を使うことで、この因

果関係について調べることができます。

*6 バセドウ病

バセドウ病は自己免疫疾患の一つで、免疫系が甲状腺表面の受容体に反応する抗体を誤って作ってしまうことで、受容体を通じて甲状腺に刺激が入り続け、甲状腺ホルモンが過剰に分泌され続ける疾患です。どうしてこのような抗体が作られてしまうのかについては不明な点が多く、現在も研究が続けられています。