

### 1-3) 素因

#### a) 家族集積性

サルコイドーシスには少ないながら家族発生があり、片岡らによる日本人についての調査では、サルコイドーシス患者の家族がサルコイドーシスに罹患するオッズ比は 8.1 であった<sup>1)</sup>。また 2004 年の特定疾患新規登録患者の集計では、家族発生は全体の 1.8% であった<sup>2)</sup>。米国の ACCESS study では、患者家族がサルコイドーシスに罹患するオッズ比は 4.7 であり、この傾向は特に白人で高かった（オッズ比 18.0）<sup>3)</sup>。以上よりサルコイドーシスの発症には、素因が存在すると言える。

#### b) HLA との相関

サルコイドーシスの原因と基本病態は不明であるが、何らかの外来抗原に対する IV 型アレルギー反応であるとされている。そこに HLA クラス II 抗原との関連を見出す期待感があり、これまで多くの報告がある<sup>4-7)</sup>。Ishihara らによると、日本人サルコイドーシスでは DRB1\*1101, DRB1\*1201, DRB1\*1401, DRB1\*0802 の有意な増加と、DRB1\*0101 の減少を認めた<sup>7)</sup>。増加している DRB1 アレルと、白人で増加が指摘されている DRB1\*03 は、HLA-DRβ 鎖の 10-12 番目のアミノ酸が YST と共通であり、それらが特定の抗原提示に共通して関わっている可能性を示唆する。

DRB1\*1201, DRB1\*1401 とサルコイドーシスの相関は、白人についても確認されており<sup>5,6)</sup>、サルコイドーシスと HLA-DRB1 との相関は確かな事実と言える。また北欧では HLA-DR1\*0301 陽性者がサルコイドーシス患者に多く、その場合は緩解しやすい<sup>8)</sup>。

#### c) その他の疾患感受性遺伝子

CCR2 は CC ケモカインの一つの受容体で、膜貫通部の V64I の変異頻度が対照に比して有意に低く、発症に関して阻止的に関与することが報告されている<sup>9)</sup>。NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1/CARD4) は感染細胞内での菌体の認識と NF-κB を介した細胞の活性化に関与する分子である。その一塩基多型 (SNP) である 796G>A は、有意にサルコイドーシスの発症と相関していた<sup>10)</sup>。796A は、細胞内での発現やリガンドおよび P. acnes 菌刺激による NF-κB 活性化が弱かった。

#### d) ゲノムスキャン

全ゲノムについて家系試料を用いた連鎖解析を行うゲノムスキャンにより、butylophylin-like 2 (BTNL2) がサルコイドーシスの発症と関連していると報告された<sup>11)</sup>。そのエクソン 5 の SNP である rs2076530 のアレルが A である場合、発現される splice variant は T 細胞へ抑制性シグナルを伝達する機能が低下し、サルコイドーシスの発症を促進するの

ではないかと推定されている<sup>11,12)</sup>。追認研究では、白人での相関が再現されたが、黒人については確認されなかった<sup>13)</sup>。また別の検討では、白人に多いLöfgren症候群患者を除いて多変量解析を行うと、HLA-DRB1\*14, DRB1\*12は発症因子として残り、BTNL2 rs2076530 Aの相関は有意ではなくなった<sup>6)</sup>。しかも最近のゲノム関連解析(GWAS)では近傍のrs5007259の影響を考慮するとrs2076530との相関は有意ではなくなった。しかしながらそのrs5007259とサルコイドーシスとの相関は、HLA-DRB1\*0101 やHLADRB1\*0301で補正してもより強まると報告されており、やや混沌としている<sup>14)</sup>。

#### e) ゲノム関連解析

近年は全ゲノムについて症例と対照間の SNP 頻度を比べる GWAS が盛んに行われている。サルコイドーシスに関しては Annexin A11 (ANXA11)<sup>15)</sup>と C10ORF67<sup>16)</sup>の報告に始まる。Annexin A11 蛋白は、肺を含む広範な組織で発現されているが、健常者とサルコイドーシス患者気管支肺胞洗浄細胞の ANXA11 mRNA 発現に差異はみられず、サルコイドーシスにおける役割は現在のところ不明である。他に白人に関して RAB23 の報告や<sup>17)</sup>、CCDC88B<sup>18)</sup> OS9<sup>19)</sup>、黒人に関して XAF-1<sup>20)</sup>の報告がある。

さらに直近の GWAS では、SH2B3, ATXN2, NAMBA, NFKB1, FAM117B, IL23R, IL-12B の上流の SNP, HLA-B 上流の SNP, HLA-DPB1 など多種類の SNP との関連が報告されている<sup>14)</sup>。しかしそれらのオッズ比はおよそ 1.2~1.6(アレルによっては 0.6~0.7)程度であり、比較的頻度の高い多数の SNP が発症に小さな影響を与えている。これに対して上述の HLA クラス II 遺伝子のオッズ比はおよそ 3~4 に分布しており、それらの影響はより大きいと言える。今後はエキソーム解析や全ゲノム解析により、頻度は低いがより発症に大きく寄与する多型が発見されてくると予想される。

#### 文献

- 1) 片岡幹男, 中田安成, 平松順一, 他. サルコイドーシスの家族発生—本邦家族発症例の文献的考察と遺伝的素因の検討. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 2000; 20: 21-6.
- 2) Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. Eur Respir J. 2008; 31: 372-9.
- 3) Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 2085-91.
- 4) Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, et al. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. American Review of Respiratory Disease. 1987; 135: 688-91.

- 5) Foley PJ. Human leukocyte antigen-DRB1 position 11 residues are a common protective marker for sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001; 25: 272-7.
- 6) Spagnolo P, Sato H, Grutters JC, et al. Analysis of BTNL2 genetic polymorphisms in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2007; 70: 219-27.
- 7) Ishihara M. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 1994; 43: 238-41.
- 8) Berlin M. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1601-5.
- 9) Hizawa N, Yamaguchi E, Furuya K, et al. The role of the C-C chemokine receptor 2 gene polymorphism V64I (CCR2-64I) in sarcoidosis in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 2021-3.
- 10) Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, et al. Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1762: 794-801.
- 11) Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet.* 2005; 37: 357-64.
- 12) Nguyen T, Liu XK, Zhang Y, et al. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T cell activation. *J Immunol.* 2006; 176: 7354-60.
- 13) Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, et al. Sarcoidosis and granuloma genes: a family-based study in African-Americans. *Eur Respir J.* 2004; 21: 251-7.
- 14) Morais A, Lima B, Peixoto M, et al. Annexin A11 gene polymorphism (R230C variant) and sarcoidosis in a Portuguese population. *Tissue Antigens.* 2013; 82: 186-91.
- 15) Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet.* 2008; 40: 1103-6.
- 16) Franke A, Fischer A, Nothnagel M, et al. Genome-wide association analysis in sarcoidosis and Crohn's disease unravels a common susceptibility locus on 10p12.2. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1207-15.
- 17) Hofmann S, Fischer A, Till A, et al. A genome-wide association study reveals evidence of association with sarcoidosis at 6p12.1. *Eur Respir J.* 2011; 38: 1127-35.
- 18) Fischer A. A novel sarcoidosis risk locus for Europeans on chromosome 11q13.1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 877-85.
- 19) Hofmann S, Fischer A, Nothnagel M, et al. Genome-wide association analysis reveals 12q13.3-q14.1 as new risk locus for sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013; 41: 888-900.
- 20) Levin AM, Iannuzzi MC, Montgomery CG, et al. Admixture fine-mapping in African Americans implicates XAF1 as a possible sarcoidosis risk gene. *PLoS One.* 2014; 9: e92646.