

日本人集団における顕微鏡的多発血管炎の 疾患感受性遺伝子解析

土屋 尚之

要 旨：筆者らは、日本人顕微鏡的多発血管炎(MPA)の疾患感受性と関連する遺伝子多型を探索した。HLAの解析からは、日本人では頻度が高く、ヨーロッパ系集団には存在しないHLA-DRB1*0901-DQB1*0303ハプロタイプの有意な増加が見いだされた。また、KIRおよびそのリガンドであるHLAの組み合わせの解析により、抑制型シグナルが優位と想定されるHLA-KIRの組み合わせが増加していた。さらに、LILRA2のスプライス部位多型との関連が見いだされた。今後、大規模な研究による確認が期待される。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 31-37)

Key words: microscopic polyangiitis, genetics, HLA, KIR, LILRA2

はじめに

ANCA関連血管炎のなかで、欧米、特に北部ヨーロッパ集団ではWegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)が多いのに対し、日本では、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)が多い。このような集団間の違いには、何らかの遺伝因子、環境因子が関与すると推測される。可能性のある環境因子の一つとしては微生物感染が想定され、ヒトのANCA関連血管炎では、*Staphylococcus aureus*¹⁾、サイトメガロウイルス(CMV)感染²⁾などの関与を示唆する報告がある。また、本特集の他項には、血管炎モデル動物において、微生物の寄与を示唆する研究が紹介されている。現状では、ANCA関連血管炎は、微生物などの環境因子に対する応答の個体差が発症に関与する、との考え方が適切と思われる。

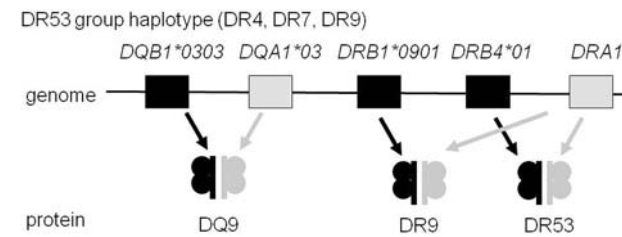
ANCA関連血管炎のように病因説明の手がかりに乏しい疾患では、疾患感受性遺伝子探索が病因や本質的病態の解明、治療法の開発に手がかりを与えることと期待される。しかし、疾患の稀少性のために、ゲノムワイド連鎖解析のために必要な疾患多発家系や、信頼性の高いゲノムワイド関連解析に必要な、数百人以上という患者検体を収集することは事実上不可能であり、ヒトにお

ける病態解析や動物モデルに基づく成果を利用した候補遺伝子アプローチに頼ることになる。

免疫系遺伝子群は、生体の環境応答の主要な因子であり、微生物という選択圧により、人類集団において、顕著な機能的多様性が獲得されていることから、有力な候補遺伝子と考えられる。筆者らは、厚生労働省研究班「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究分担者として、日本人ANCA関連血管炎の遺伝的背景について、免疫系遺伝子を候補遺伝子として検討を加えた。多施設共同研究であったものの、疾患の稀少性のために、解析し得た検体は、MPA 50, WG 8, Churg-Strauss 症候群 8 という少数であったため、主としてMPAを解析対象とした。ANCA関連血管炎の遺伝素因に関しては、国内外を含めて研究は少数であり、さらに、そのほとんどを占める欧米と日本では、上述のように、ANCA関連血管炎の疫学はかなり異なることから、本稿では、ANCA関連血管炎全般の総説ではなく、研究班における筆者らの成果を紹介することとする。

HLA領域遺伝子

HLAは、T細胞に対する抗原提示分子であり、直接免疫応答に影響する顕著な多型が認められる。多くの免疫



Possible mechanisms of association with MPA

- (1) Presentation of specific antigenic peptides by HLA molecules encoded by this haplotype such as DQ9, DR9 and DR53.
- (2) Functional polymorphisms of other genes encoded on this haplotype

Figure 1 Possible mechanisms of association between *HLA-DRB1*0901-DQB1*0303* haplotype with MPA. *HLA-DRB1*0901-DQB1*0303* is one of the haplotypes that belong to DR53 group haplotype, which carries *HLA-DRB4* locus. Three HLA-class II molecules, HLA-DR9, DQ9 and DR53, are produced from this haplotype. It is possible that an antigenic peptide specifically presented by any of these molecules is causally involved in diseases. Another possibility is as yet unidentified functional polymorphism specifically encoded on this haplotype is causally associated with diseases, and HLA represents a proxy of such causal allele.

疾患や感染症において、*HLA*はもっとも確立した疾患感受性遺伝子であるため、本研究においても、まず、*HLA*を候補遺伝子として解析した。

*HLA*とANCA関連血管炎の関連研究では、ヨーロッパにおいて、WGと*HLA-DR4*, *DR1*との関連を示唆する報告がみられる³⁻⁵⁾。日本では、筆者らの研究以前に、少数例の検討であるが、WGおよびMPO-ANCA関連腎炎における*HLA-DR9*の増加が報告されていた^{6,7)}。

筆者らは、日本人ANCA関連血管炎と*HLA-DRB1*遺伝子型との関連解析を施行し、*HLA-DRB1*0901*が、健常対照群の29.1%に対し、MPAの50%に陽性であり、有意に増加していることを見出した($P = 0.0037$, オッズ比[OR]2.44)⁸⁾。さらに、*HLA-DQB1*, *DPB1*, *B*, *C*についての検討も加えたところ、*DQB1*0303*に対してもOR 2.35の有意な関連が検出された。*DRB1*0901*と*DQB1*0303*の間には顕著な連鎖不平衡が存在するため、これらのいずれが一義的な感受性遺伝子かを決定することは不可能であった。一方、*HLA-B*, *C*, *DPB1*には、明らかな関連は検出されなかった。すなわち、日本人集団において、*HLA-DRB1*0901-DQB1*0303*ハプロタイプは、MPAの有意な遺伝因子であることが明らかになった⁹⁾。

*HLA-DRB1*0901-DQB1*0303*ハプロタイプには、ユニークな特徴が2点存在する。第一は、このハプロタイプは、日本をはじめとするアジア集団にはきわめて高頻度に存在するのに対し、ヨーロッパ系集団、アフリカ系集団には、ほとんど存在しないという点であり、第二は、このハプロタイプは、日本人において、I型糖尿病、若年型重症筋無力症、抗リン脂質抗体産生、抗CCP抗体陰性関節リウマチなど、多彩な自己免疫疾患とも関

連が認められるという点である¹⁰⁻¹³⁾。あたかも、北部ヨーロッパ集団に高頻度に存在するが、日本人には存在せず、各種自己免疫疾患との関連が認められる*HLA-DRB1*0301*ハプロタイプと鏡像の関係といえることができる。

HLA-DR, *DQ*の機能は、T細胞に対する抗原提示である。従って、*HLA-DRB1*0901-DQB1*0303*ハプロタイプとMPAとの関連を説明する分子機構の一つの可能性は、*HLA-DRB1*0901*遺伝子と*HLA-DRA1*遺伝子のヘテロダイマーである*HLA-DR9*分子、*HLA-DQB1*0303*と、このハプロタイプにコードされた*DQA1*03*の遺伝子産物のヘテロダイマーである*HLA-DQ9*分子、さらにこのハプロタイプにコードされている*HLA-DRB4*01*と*DRA1*の遺伝子産物のヘテロダイマーである*HLA-DR53*分子のいずれかに、何らかの病因的抗原ペプチドが特異的に提示されるというものである(**Fig. 1**)。

しかし、上記のように多彩な疾患との関連を、特異的な抗原ペプチドの結合で説明するのは、やや困難であるように思われる。*HLA*遺伝子群は、ヒト6p21.3にコードされているが、この領域には、TNF α , C4, TAPなど、*HLA*以外の免疫系遺伝子が多数コードされており、*HLA*との連鎖不平衡が認められる。このハプロタイプがさまざまな自己免疫疾患に関連することを考慮すると、特異的な抗原ペプチドの提示よりも、むしろ、このハプロタイプに特異的にコードされた、*HLA*以外の免疫系遺伝子の多型が原因である可能性が高いように思われる(**Fig. 1**)。今後、これら両方の可能性を考慮に入れて、分子機構を検証していく必要がある。

また、前述のように、WGとMPAの有病率には、顕著

な集団差が認められるが、この原因がHLAの集団差であるか否かについても、今後、さまざまな集団の検討により、検証していく必要がある。

KIR遺伝子群

ヒトNK細胞は、多数の活性化型受容体と抑制型受容体を発現している。抑制型受容体は、大部分の細胞に発現する自己のHLA-class I分子を認識し、抑制性シグナルを伝達することにより、NK細胞による自己の細胞傷害性を防いでいるが、腫瘍細胞やウイルス感染細胞など、自己のHLA-class I発現が抑制されるような状況においては、抑制型シグナルが減弱し、そのような細胞に対する細胞傷害性が発揮される(missing self説)¹⁴⁾。免疫グロブリンスーパーファミリーに属するkiller cell immunoglobulin-like receptor(KIR)は、NK細胞や一部のT細胞に発現する主要な受容体であり、活性化型、抑制型両方の受容体が存在する。

KIRは、ヒト染色体19q13.4に位置するleukocyte receptor complex(LRC)に、leukocyte Ig-like receptor (*LILR*)遺伝子群に隣接して存在する14の機能遺伝子座にコードされている。KIRは、細胞外のIgドメインの数と細胞内領域の長さによって命名される。例えば、KIR3DL1は細胞外に3個のIgドメインを有し、長い細胞内領域を持つ分子であり、KIR2DS1は細胞外Igドメインが2個で、細胞内領域が短い分子である。一般に、DLのグループは、細胞内領域に抑制型モチーフであるimmunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif(ITIM)を有する抑制型受容体であり、DSのグループは、膜貫通領域に陽性荷電のアミノ酸(Lys)を有し、活性化型モチーフであるimmunoreceptor tyrosine-based activation motif(ITAM)を有するアダプター分子であるDAP12と会合し、活性化型シグナルを伝達する。ただし、DLのグループの中でKIR2DL4のみは、膜貫通領域に陽性荷電のArgを有し、FcRγと会合してIFN γ 産生を誘導することが報告されている¹⁵⁾。

KIRは、T細胞受容体と異なり、特定の抗原ペプチドを提示したHLAのみと反応するわけではなく、アミノ酸配列モチーフによって分類されるHLA-class Iのサブグループを認識する(Table 1)。

KIR遺伝子群には、塩基配列レベルでの多型に加え、遺伝子座自体の有無による多型が顕著に存在する。この結果、ある個人がゲノム中に有するKIR遺伝子の数に

Table 1 KIRs and their ligands

KIR	ligand
KIR2DL1	HLA-Cgroup2
KIR2DL2/3	HLA-Cgroup1
KIR2DL4	HLA-G
KIR2DL5	
KIR3DL1	HLA-Bw4
KIR3DL2	HLA-A3, A11
KIR3DL3	
KIR2DS1	HLA-Cgroup2
KIR2DS2	(HLA-Cgroup1)
KIR2DS3	
KIR2DS4	
KIR2DS5	
KIR3DS1	(HLA-Bw4)

HLA-Cgroup2 consists of HLA-Cw alleles possessing Asn77 and Lys80, such as Cw2, 4, 5 and 6. HLA-Cgroup1 includes HLA-Cw1, 3, 7 and 8 which contain Ser77 and Asn80. HLA-Bw4 is defined by position 77-83 amino acids, and includes HLA-B13, B27, B44, B51, and B52. Weak interaction has been postulated between KIR2DS2 and HLA-Cgroup1, and between KIR3DS1 and HLA-Bw4, which has not been conclusively established.

は、7～14種類という大きな個体差が存在する。このような多様性の詳細については、総説を参照されたい¹⁶⁻¹⁸⁾。

KIRとHLAは、別の染色体にコードされているために、独立に遺伝する。従って、いずれも高度に多型的であるKIRとリガンドであるHLAの組み合わせにより、HLA-KIRを介するシグナル伝達に遺伝的個体差が生じる。以上のような背景から、KIRとHLAの組み合わせと、特にHIV¹⁹⁾、HCV²⁰⁾、ヒトパピローマウイルス(HPV)²¹⁾などのウイルス感染、関節リウマチ²²⁾、尋常性乾癬²³⁾、乾癬性関節炎²⁴⁾、I型糖尿病²⁵⁾、強皮症²⁶⁾などの自己免疫疾患との関連が報告されている。これまでの研究成果を大きくまとめると、HLA-KIRの組み合わせから想定される活性化型シグナルが強い場合に自己免疫疾患の、抑制シグナルが強い場合にウイルス感染抵抗性減弱のリスクの上昇の傾向が認められる例が多いが、ウイルス感染が発症に関与する子宮頸癌では抑制型の組み合わせの方が疾患抑制的に働き、これはウイルス感染に対する宿主の炎症反応の持続が発癌に関連するためであると解釈されている。

一個体の中の個々のNK細胞は、その個体の持つKIR

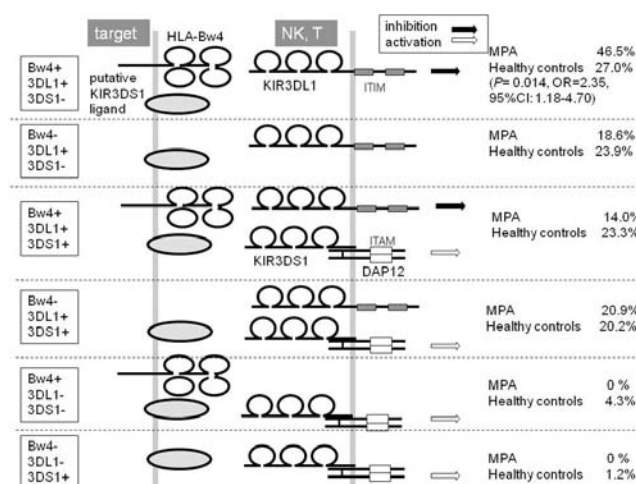


Figure 2 HLA-Bw4, KIR3DL1 and KIR3DS1 combinations in Japanese MPA and healthy controls.

Each individual can be grouped into 6 groups according to the presence/absence of KIR3DL1, KIR3DS1 and HLA-Bw4, the ligand of KIR3DL1 (and possibly of KIR3DS1). KIR3DL1 contains ITIM and transmits inhibitory signal, while KIR3DS1 associates with DAP12 which contains ITAM, and transmits activation signal. Frequencies of each group in the Japanese patients with MPA and controls are shown on the right. The most inhibitory combination, HLA-Bw4+, KIR3DL1+, KIR3DS1- (top), was significantly increased in MPA.²⁶⁾ Because the ligand of KIR3DS1 has not been identified, here we assumed an unknown ligand expressed in all individuals. It should be noted that there is a possibility that KIR3DS1 weakly interacts with HLA-Bw4, as described in Table 1. However, this does not significantly affect the above interpretation. OR: odds ratio, CI: confidence interval.

ファミリー遺伝子群を、ある程度ランダムに発現する。従って、同じ個体のNK細胞の中においても、あるKIRを発現する細胞と発現しない細胞が存在する。CMV感染の反復する1例の小児において、すべてのNK細胞が抑制型受容体であるKIR2DL1を発現していたという現象が報告されている²⁷⁾。これは、KIRを介する抑制シグナルが強いと想定される個体において、ウイルス感染抵抗性が減弱することを支持する知見である。

以上の背景から、われわれは、日本人MPAにおけるKIR遺伝子の有無とHLAリガンドとの組み合わせの解析を行った²⁸⁾。

まず、日本人MPA43例、健常対照者239例において、KIRの14遺伝子座の有無を検討したところ、活性化型受容体であるKIR2DS3の陽性率が健常群の16.7%に比べMPAでは4.7%と有意に減少していた($P=0.038$)。

次に、HLAリガンドとKIRとの組み合わせを検討した。HLA-B, HLA-C単独ではMPAと健常群に統計学的に有意な差は見られなかった。しかし、KIR3DL1/3DS1とHLA-Bw4との組み合わせのうち、もっとも抑制的であると予想される、HLA-Bw4陽性、KIR3DL1陽性、KIR3DS1陰性という群が、MPAにおいて46.5%と、健常群の27.0%と比較してオッズ比2.35で有意に増加していた($P=0.014$) (Fig. 2)。

この組み合わせに加え、さらにHLA-Cをリガンドとする組み合わせをあわせて考慮したところ、この解析においても、より抑制的と思われる組み合わせほどMPAに対するリスクが上昇する傾向が観察された。以上の結果か

ら、KIRを介するNK細胞・T細胞の抑制がMPA発症リスクに関連する可能性が示唆された。

この結果を前述の自己免疫疾患やウイルス感染との関連に関するこれまでの報告と考え合わせると、自己免疫疾患よりもむしろ、ウイルス抵抗性の減弱と関連する組み合わせがMPAに感受性であるという可能性が示唆される。冒頭に述べたように、MPAをはじめとするANCA関連血管炎において、*Staphylococcus aureus*やCMVが原因的要因に關与する可能性を示唆する報告が存在する^{1, 2)}。また、MPAが高齢発症の疾患であることや、経過中にCMV肺炎をはじめとする重症難治性感染症の合併が多いことなどを考え合わせると、KIR遺伝子型による感染抵抗性の遺伝的な減弱が存在する個体に、加齢によるさらなる抵抗性の減弱が加わり、ウイルス感染の遷延化・重症化がもたらされ、これが複数の遺伝素因や環境要因の影響を受けてANCA産生につながり、血管炎の発症に至るとの仮説を提唱し得るのではないかとと思われる。

LILRA2

KIR遺伝子群と隣接してLRCに位置するLILR(ILT, CD85とも呼ばれる)遺伝子群にも、2個の偽遺伝子を含めて13遺伝子座が存在する。LILRは、活性化型(LILRA1, -A2, -A4, -A5, -A6)、抑制型(LILRB1, -B2, -B3, -B4, -B5)および可溶型(LILRA3, -A5s)の3群に分類される。個々のLILRによって分布は異なるものの、一般的には、白血球系に広汎に発現し、一部のLILRは、HLA-class IやCMVのUL18をリガンドとするこ

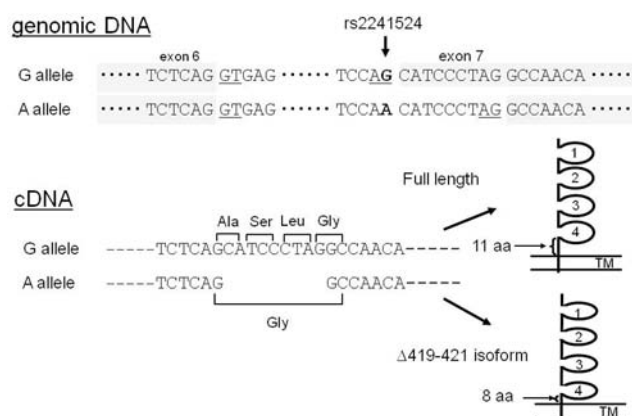


Figure 3 *LILRA2* rs2241524 associated with MPA and SLE activates a cryptic splice acceptor site and causes in-frame deletion of three amino acids in the linker region. The SNP rs2241524 G > A (arrow) disrupts the consensus splice acceptor motif, and activates cryptic splice site 9 nucleotides downstream of the original splice acceptor site.²⁹⁾ This leads to in-frame deletion of 3 amino acids (419–422) in the linker region of *LILRA2*. The splice sites employed in each allele are underlined, and exons are shaded.

とが知られている。

これらのうちで、*LILRA2*は、好酸球、好塩基球やマクロファージの活性化に関与することが推測されている。一方で、単球におけるIL-12産生をIL-10にシフトさせ、TLRシグナルを抑制することにより、免疫応答に抑制的に働くとの報告もある。

筆者らは、*LILR*遺伝子群を候補遺伝子と考え、リウマチ膠原病における関連研究を進める過程で、*LILRA2*のintron 6-exon 7 junctionのスプライス受容部位を置換するSNPと全身性エリテマトーデス(SLE)、MPAとの関連を見いだした²⁹⁾。すなわち、A/A遺伝子型が、健常対照群の7.0%に対し、SLEでは12.1% ($P = 0.041$, G/G遺伝子型を対象とした場合のOR 1.82), MPAでは 16.0% ($P = 0.049$, OR 2.52)と、有意に増加していた。

このSNPはスプライシング部位を変更することが予測されたため、それぞれの遺伝子型において、cDNA配列を検討したところ、Aアリルを有する場合、9塩基下流に存在するcryptic splice siteが利用されるため、アミノ酸配列上、position 419–421に相当する3アミノ酸が欠失したタンパク質に翻訳されることが想定された(Fig. 3)。A/A遺伝子型の個体では、100%のmRNAがこのΔ419–421 isoformであった。Position 419–421は、*LILRA2*分子において、細胞外ドメインのIg-likeドメインと膜貫通領域の間に存在するlinker部位に相当する位置に存在する。モノクローナル抗体を用いた検討により、このアイソフォームも単球表面上に表出していることが確認された。この3アミノ酸の欠失により、*LILRA2*シグナルがどのように変化するかに関しては、今後の検討が必要であ

る。

結 語

われわれは、MPAの遺伝素因に関して、*HLA*, *KIR*, *LILR*という、免疫系の遺伝子群の中でも特に機能的多型に富む多重遺伝子ファミリーを中心に、検討を行ってきた。稀少疾患であり、遺伝学の研究としてはきわめて少数例の検討であることから、その再現性の確認は、今後の検討を待たねばならないが、いずれの遺伝子においても、他の自己免疫疾患や感染症との関連が、過去の報告あるいは筆者ら自身の研究により見いだされていることは、偽陽性であるよりも、真の関連である可能性を支持する知見と思われる。

今後、本研究から見いだされた関連の確認とともに、分子機構の検討を進め、病因解明や創薬につなげることが期待される。さらに、数百というレベルで日本人ANCA関連血管炎の検体収集を行うことが可能であれば、ゲノムワイド関連研究により、網羅的な疾患感受性遺伝子解析を行うことも可能になる。今後の全国レベル、さらには、アジア集団における共同研究体制の構築が期待される。

謝 辞

本研究は、「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究分担者として、厚生労働科学研究費補助金の援助のもとに施行されました。研究代表者を務められ、本研究の機会を与えて下さいました橋本博史先生(順天堂大学)、尾崎承一先生(聖マリアンナ医科大学)、ならびに本研究に多大な御指導、御協力を下さいました多数の先生方に、この場をお借りして深謝申し上げます。

文 献

- 1) Kallenberg CG, Rarok A, Stegeman CA et al: New insights into the pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*, 2002, **1**: 61–66.
- 2) Meyer MF, Hellmich B, Kotterba S et al: Cytomegalovirus infection in systemic necrotizing vasculitis: causative agent or opportunistic infection? *Rheumatol Int*, 2000, **20**: 35–38.
- 3) Spencer SJ, Burns A, Gaskin G et al: HLA class II specificities in vasculitis with antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens. *Kidney Int*, 1992, **41**: 1059–1063.
- 4) Gencik M, Borgmann S, Zahn R et al: Immunogenetic risk factors for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*, 1999, **117**: 412–417.
- 5) Papiha SS, Murty GE, Ad'Hia A et al: Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. *Ann Rheum Dis*, 1992, **51**: 246–248.
- 6) Nakamaru Y, Maguchi S, Takizawa M et al: The association between human leukocyte antigens (HLA) and cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis in a Japanese population. *Rhinology*, 1996, **34**: 163–165.
- 7) Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y et al: Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol*, 2000, **53**: 242–252.
- 8) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A et al: Genetic background of Japanese patients with ANCA-associated vasculitis: association of *HLA-DRB1*0901* with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*, 2003, **30**: 1534–1540.
- 9) Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H et al: Association of *HLA-DRB1*0901-DQB1*0303* haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun*, 2006, **7**: 81–84.
- 10) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K et al: HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 392–399.
- 11) Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y et al: Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*, 2002, **51**: 545–551.
- 12) Hashimoto H, Yamanaka K, Tokano Y et al: HLA-DRB1 alleles and β_2 glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, **16**: 423–437.
- 13) Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N et al: Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, **25**: 219–224.
- 14) Ljunggren HG, Kärre K: In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*, 1990, **11**: 237–244.
- 15) Kikuchi-Maki A, Catina TL, Campbell KS: Cutting edge: KIR2DL4 transduces signals into human NK cells through association with the Fc receptor γ protein. *J Immunol*, 2005, **174**: 3859–3863.
- 16) Williams AP, Bateman AR, Khakoo SI: Hanging in the balance. KIR and their role in disease. *Mol Interv*, 2005, **5**: 226–240.
- 17) 土屋尚之, 宮下リサ: 顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性とKIR-HLA遺伝子相互作用. *リウマチ科*, 2006, **36**: 514–521.
- 18) Kulkarni S, Martin MP, Carrington M: The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin Immunol*, 2008, doi:10.1016/j.smim.2008.06.003
- 19) Martin MP, Gao X, Lee JH et al: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet*, 2002, **31**: 429–434.
- 20) Khakoo SI, Thio CL, Martin MP et al: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science*, 2004, **305**: 872–874.
- 21) Carrington M, Wang S, Martin MP et al: Hierarchy of resistance to cervical neoplasia mediated by combinations of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen loci. *J Exp Med*, 2005, **201**: 1069–1075.
- 22) Yen JH, Lin CH, Tsai WC et al: Killer cell immunoglobulin-like receptor gene's repertoire in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006, **35**: 124–127.
- 23) Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y et al: Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol*, 2004, **122**: 1133–1136.
- 24) Nelson GW, Martin MP, Gladman D et al: Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol*, 2004, **173**: 4273–4276.
- 25) van der Slik AR, Koeleman BP, Verduijn W et al: KIR in type 1 diabetes: disparate distribution of activating and inhibitory natural killer cell receptors in patients versus HLA-matched control subjects. *Diabetes*, 2003, **52**: 2639–2642.
- 26) Momot T, Koch S, Hunzelmann N et al: Association of

- killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. Arthritis Rheum, 2004, **50**: 1561–1565.
- 27) Gazit R, Garty BZ, Monselise Y et al: Expression of KIR2DL1 on the entire NK cell population: a possible novel immunodeficiency syndrome. Blood, 2004, **103**: 1965–1966.
- 28) Miyashita R, Tsuchiya N, Yabe T et al: Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum, 2006, **54**: 992–997.
- 29) Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R et al: Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. Genes Immun, 2008, **9**: 214–223.

Genetics of Microscopic Polyangiitis in the Japanese

Naoyuki Tsuchiya

Doctoral Program in Life System Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Key words: microscopic polyangiitis, genetics, HLA, KIR, LILRA2

The epidemiology of ANCA-associated vasculitis is substantially different between Caucasians and Japanese, which may be related to genetic background. In this review, I discussed our findings on the genetics of microscopic polyangiitis (MPA) in Japanese. Analysis of *HLA* genes revealed significant increase of *HLA-DRB1*0901-DQB1*0303* haplotype in MPA. This is one of the most frequent haplotypes in Japanese, but virtually absent in Caucasians, and has been shown to be associated with multiple autoimmune diseases.

Analysis of *KIR* genes revealed significant decrease in the carrier frequency of an activating receptor *KIR2DS3* in MPA. When *KIRs* were analyzed in combination with HLA ligands, the proportion of individuals carrying *KIR3DL1* and *HLA-Bw4* but not *KIR3DS1*, the most inhibitory of all *KIR3DS1/3DL1/HLA-B* combinations, was significantly increased in MPA. These results suggested that the decreased activation of NK and/or T cells may predispose to MPA.

LILRA2 is an activating receptor involved in granulocyte and macrophage activation. *LILRA2* SNP rs2241524 G > A that disrupts intron 6 splice acceptor site was significantly associated with MPA. The risk allele produces a LILRA2 isoform lacking three amino acids in the linker region.

These findings, when confirmed by larger-scale studies, will shed light on the molecular mechanisms of MPA.

(J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 31–37)