

Gelfman, S. et al. A large meta-analysis identifies genes associated with anterior uveitis. *Nature communications* 14, 7300, doi:10.1038/s41467-023-43036-1 (2023).

多くのぶどう膜炎の発症に遺伝要因が関与していることが知られていますが、この研究では前部ぶどう膜炎の患者 3,850 例と健常 916,549 例の遺伝子解析により、疾患感受性遺伝子の同定を行いました。塩基配列の中でも実際に mRNA に残り、タンパク質合成に至る重要な遺伝子内のエクソンをターゲットに解読しています。その結果、彼らは HLA-B、ERAP1、IPMK、IDO2 の領域に有意な相関を同定しました。最も強い相関は HLA-B にみられ、中でも HLA-B27 との相関がみられました。HLA-B27 は強直性脊椎炎や急性前部ぶどう膜炎の原因遺伝子として知られており、それらと一致した結果となりました。ERAP1 は HLA-B27 に抗原ペプチドを提示する際に、適切な長さにトリミングするタンパクです。この ERAP1 は多型に富むことが知られており、ERAP1 の低活性を引き起こす hap10 というハプロタイプは、強直性脊椎炎に保護的に作用することや HLA-B27 と相互作用をすることが知られています。この ERAP1 はベーチェット病においても同じ HLA-B 遺伝子のアリルである HLA-B51 と相互作用を示しベーチェット病の病態形成に関与しています。興味深いことは ERAP1 の hap10 と HLA-B27 は前部ぶどう膜炎には保護的に作用する一方で、hap10 と HLA-B51 はリスクとして作用しています。これらのメカニズムを紐解くことができれば両者の病態解明が大きく進展するのではないかと期待しています。

(担当者：横浜市大 竹内正樹)