

Integrating Autoimmune Risk Loci with Gene-Expression Data Identifies Specific Pathogenic Immune Cell Subsets

遺伝子発現データと自己免疫疾患に関わる遺伝子座の統合による特定の病原性免疫細胞群の特定

Xinli Hu,^{1,2,3,4} Hyun Kim,^{1,2} Eli Stahl,^{1,2,3} Robert Plenge,^{1,2,3} Mark Daly,^{3,5} and Soumya Raychaudhuri^{1,2,3,6}

¹Division of Genetics, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA; ²Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA; ³Medical and Population Genetics Group, Broad Institute, Cambridge, MA 02142, USA; ⁴Health Science and Technology MD Program, Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Boston, MA 02115, USA; ⁵Analytic and Translational Genetics Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02214, USA; ⁶Partners HealthCare Center for Personalized Genetic Medicine, Boston, MA 02115, USA

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) では、複雑な疾患に関わる多くの遺伝子座を考慮しているが、病因となるアリルや細胞型を特定することは依然困難な状態にある。疾患メカニズムを十分理解するためには、研究者は病原性細胞型における機能解析により、疾患に関連した遺伝的変異がもたらす細胞への影響を慎重に検討する必要がある。この取り組みは、関節リウマチのように、遺伝的変異の影響を受けた免疫細胞型が病因につながりうる自己免疫疾患の場合に特に重要となる。そのため、我々は Immunological Genome Project (ImmGen) が提供しているマウス223個体における免疫細胞の遺伝子発現データセットを用い、自己免疫疾患の病原性細胞型を特定するための新たな統計手法を確立した。その手法を用いることで、我々は全身性紅斑性狼瘡 (全身性エリテマトーデス) では未熟B細胞の、クローン病では上皮関連刺激樹状細胞の遺伝子が多く含まれることを発見した。最後に、関節リウマチ遺伝子座内にCD4+陽性効果器記憶T細胞遺伝子が多く含まれていることについて説明する。よりそのT細胞の役割を検討するために、関節リウマチとの関連性についてまだ報告されてはいないが、最近のゲノムワイド関連解析のメタ分析で統計的にその関連性を示唆されている436の遺伝子座を特定した。これらの推測上の遺伝子座でさえ、そのT細胞で特異的に発現している遺伝子が有意に多く見られた。これらの細胞型は、自己免疫における病因アリルの役割を明らかにするための、将来の機能研究で主要な候補となる。今回用いた我々の手法は、多くの遺伝子座が特定され、かつ高品質の細胞型特異的な遺伝子発現情報が利用可能な条件下であれば、自己免疫疾患以外の他の表現型に対しても応用可能である。