

シグレック遺伝子の多型・変異と疾患

安形 高志

シグレックは主に免疫系に発現する受容体型レクチンのファミリーであり、シアル酸の認識を介して自己・非自己の識別に関わっている。シグレックの遺伝的多型・変異と各種の疾患または表現型の相関を論じる論文が最近徐々に増えつつある。報告されたシグレックの遺伝的多型-表現型相関のうち、複数のヒト集団で遺伝的多型-表現型相関の再現性が検証され、遺伝的多型がタンパク質の発現・配列・構造などに及ぼす影響、さらに疾患・表現型に影響を及ぼすメカニズムの解明に至った例は今のところわずかであるが、これらの報告はヒトシグレックの機能を知りその臨床応用の方向性を考える上で貴重な機会を与えてくれる。本稿ではこれらの報告をまとめ、その一部について概説する。

1. はじめに

あらゆる細胞の表面は糖鎖で覆われており、脊椎動物や棘皮動物を含む後口動物では糖鎖の非還元末端はしばしばシアル酸で修飾されている¹⁾。シアル酸は後口動物以外では一部の微生物のみが発現するまれな糖であり、後口動物にとってはシアル酸で修飾された細胞は自己、シアル酸を持たない細胞（微生物）は非自己という区別が基本的には成り立つ。

シグレック (Siglec) は主に免疫系に発現する受容体型の糖鎖認識タンパク質 (レクチン) のファミリーであり、シアル酸を含む糖鎖を認識する (表1)²⁾。シグレックの多くは非受容体型のチロシン脱リン酸化酵素 SHP-1 および SHP-2 と会合する配列モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif: ITIM) を細胞内領域に持ち、抑制性のシグナルを伝達する。よってシグレックはシアル酸を認識して免疫系細胞の活性化を抑制することにより、免疫系細胞による自己の細胞への攻撃 (自己免疫) を防止すると考えられる³⁾。この性質はシアル酸を発現する少数の微生物

物にとって都合のよい性質であり、これらの微生物が分子模倣 (molecular mimicry) を介して宿主免疫系をかく乱する際にシグレックが一役買うこともある。また、細胞のがん化に伴って糖鎖の構造が変化し、シアル酸の発現が亢進することが従来から知られていたが、近年の研究によってシグレックの一部が免疫系細胞とがん細胞の相互作用にも関わる事が明らかになり、多くの場合シグレックががん細胞による免疫サーベイランスの回避に加担するらしいことが判明した⁴⁾。いふなればシグレックは免疫チェックポイント分子の一種であるとも考えられる。

免疫系細胞に発現する膜タンパク質の一部、特に微生物と直接に相互作用するタンパク質ファミリーにおいては、生物種によって著しい相違が認められることがある。シグレックもこのようなタンパク質ファミリーの一つであり、たとえばヒトとマウスでは遺伝子の数も異なる⁵⁾。CD33/Siglec-3 と類似するサブファミリーにおいてこの傾向が特に顕著である (図1)。この事実はヒトのシグレックの機能を知る上では「タンパク質の遺伝子を改変したモデル動物の表現型を解析してそのタンパク質の生物機能に迫る」という分子生物学の標準的な方法論 (逆遺伝学的アプローチ) には限界があることを示唆している。この欠点を補ってヒトにおけるシグレックの機能に迫るためのもう一つの方法論として、ヒトにおけるシグレック遺伝子の多型と表現型の関連を解析するという順遺伝学的アプローチが考えられる。

近年の大規模なヒトゲノム解析プロジェクト (たとえば 1000 Genomes Project) により、ヒトの遺伝的多型に関する情報は飛躍的に増大した。このような情報は DNA マイ

中央研究院 (台湾) 生物化学研究所 (台湾台北市南港區研究院路二段 128 號)

Polymorphisms and mutations in *SIGLEC* genes and their associations with diseases

Takashi Angata (Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica (Taiwan), 128, Section 2, Academia Road, Nankang District, Taipei, Taiwan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890652

© 2017 公益社団法人日本生化学会

表1 ヒトシグレックの分類, 発現パターンと糖鎖認識

系統名	別名	遺伝子記号	発現パターン	認識する糖鎖*
Siglec-1	sialoadhesin	<i>SIGLEC1</i>	マクロファージ	Neu5Ac α 2-3Gal
Siglec-2	CD22	<i>CD22</i>	Bリンパ球	Neu5Ac α 2-6Gal β 1-4[SO ₃ -6]GlcNAc > Neu5Ac α 2-6Gal
Siglec-3	CD33	<i>CD33</i>	骨髄球前駆細胞, 単球, ミクログリア	Neu5Ac α 2-6Gal > Neu5Ac α 2-3Gal
Siglec-4	Myelin-associated glycoprotein (MAG)	<i>MAG</i>	オリゴデンドログリア, シュワン細胞	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3[Neu5Ac α 2-6]GalNAc > Neu5Ac α 2-3Gal
Siglec-5	OB-BP2	<i>SIGLEC5</i>	好中球, Bリンパ球	(低特異性)
Siglec-6	OB-BP1	<i>SIGLEC6</i>	胎盤 (栄養芽細胞), Bリンパ球	Neu5Ac α 2-6GalNAc (弱い結合)
Siglec-7	p75/AIRM1	<i>SIGLEC7</i>	ナチュラルキラー細胞	Neu5Ac α 2-8Neu5Ac, Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4[Neu5Ac α 2-6]GlcNAc
Siglec-8	SAF-2	<i>SIGLEC8</i>	好酸球, 肥満細胞	Neu5Ac α 2-3[SO ₃ -6]Gal β 1-4GlcNAc
Siglec-9		<i>SIGLEC9</i>	好中球, 単球, マクロファージ, 樹状細胞	Neu5Ac α 2-3Gal
Siglec-10		<i>SIGLEC10</i>	Bリンパ球	Neu5Ac α 2-6Gal
Siglec-11		<i>SIGLEC11</i>	ミクログリア, マクロファージ	Neu5Ac α 2-8Neu5Ac
Siglec-XII	S2V	<i>SIGLEC12</i>	上皮細胞, 好中球	(認識しない)
Siglec-L1				
Siglec-14		<i>SIGLEC14</i>	好中球, 単球	(低特異性)
Siglec-15		<i>SIGLEC15</i>	破骨細胞, マクロファージ	Neu5Ac α 2-6GalNAc
Siglec-16		<i>SIGLEC16</i>	ミクログリア, マクロファージ	Neu5Ac α 2-8Neu5Ac

*「A>B」は「AとBをともに認識するが、Aをより選択的に認識する」ことを示す。

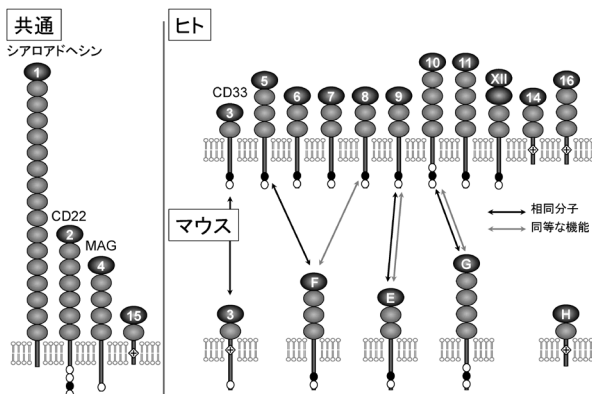


図1 ヒトとマウスのシグレックの比較

シアロアドヘシン (Sialoadhesin)/Siglec-1, CD22/Siglec-2, MAG/Siglec-4, および Siglec-15 は哺乳動物では共通に保存されている。これに対し CD33/Siglec-3 に類似するサブファミリーは著しい種差を示す傾向がある。CD33/Siglec-3 に類似するサブファミリーはヒトでは CD33/Siglec-3, Siglec-5~11, XII, 14, 16 の 11 種類あるが、マウスでは CD33/Siglec-3, Siglec-E~H の 5 種類である。これらの一部は相同分子である。(ヒト Siglec-XII はシアル酸認識に必要なアルギニン残基が変異しているため、慣例的にローマ数字で表示する。) 楕円: 免疫グロブリン様ドメイン, 黒丸: immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM), 白丸: ITIM 様配列, 菱形 (中に+マーク): 正電荷を持つ膜貫通領域のアミノ酸残基。

クオアレイを用いた遺伝的多型と表現型 (たとえば疾患) の相関をゲノムワイド相関解析 (genome-wide association study: GWAS) によって解析する際にも、仮説に基づいて特定の遺伝的多型の表現型への影響を解析する際にもきわめて有用である。ただし、ある遺伝的多型と表現型との間

に相関が見つかったとしても、その多型が表現型の直接の原因であるとは限らない (その多型と連鎖する他の多型が原因である可能性もある) ため、さらなる検証が必要となる。厳密には複数のヒト集団において同じ遺伝的多型-表現型相関が再現されることが望ましく、またその遺伝的多型がいかんしてタンパク質の機能や発現に影響を及ぼし、表現型をもたらすかのメカニズムまで検証されることが理想的である。

本稿ではヒトシグレックの多型と表現型の相関に関する報告をまとめ (表2), その一部を最近の報告を中心に紹介する。ただし、「複数のヒト集団において同じ遺伝的多型-表現型相関が再現」し、また「その遺伝的多型がいかんしてタンパク質の機能や発現に影響を及ぼし、表現型をもたらすかのメカニズムまで検証」されている例は 1 例のみ (CD33 の多型と遅発性アルツハイマー病の相関) であり、その他の報告の多くはさらなる検証を要する。すなわち、本稿で紹介する事例の一部はディスカバリー (発見) 段階の見解であり、厳格なバリデーション (検証) を経ていない点には注意を要する。また、後述する CD33 の多型と遅発性アルツハイマー病, SIGLEC5 の多型とハンセン病・歯周病, および SIGLEC6 の多型と全身性エリテマトーデスの相関は GWAS またはそれに近い研究手法 (表現型と特定の遺伝子との相関に関する仮説を前提としない) を用い、多数 (千人以上) の患者と対照群を対象とした研究に基づく報告であるが、それ以外の事例は表現型が特定の遺伝子と相関するという仮説を前提に比較的少数 (数百人) の患者・対照群を対象とした研究に基づいている。

表2 報告されているヒトシグレックの遺伝的多型と表現型の相関

遺伝子	遺伝的多型とその性質・位置	疾患・表現型	文献
<i>SIGLEC1</i>	rs656635, rs609203, rs3859664, rs4813636 (イントロンまたは3'UTR)	肺機能	33)
<i>CD22</i>	rs34826052 (同義置換)	全身性硬化症の罹患リスク	34)
<i>CD22</i>	rs4805119 など (イントロン)	幼児B細胞白血病	35, 36)
<i>CD33</i>	rs3865444 (プロモーター領域)	遅発性アルツハイマー病の罹患リスク	6-9)
	rs12459419 (非同義置換, かつスプライシングに影響)		
<i>CD33</i>	rs35112940, rs12459419 (非同義置換)	小児急性骨髄性白血病における抗体治療の有効性	12, 37)
<i>MAG</i>	rs720309 (イントロン)	統合失調症の罹患リスク	38, 39)
	rs7249617 (イントロン)		40)
<i>SIGLEC5</i>	rs4284742 (イントロン)	歯周炎の罹患リスク	14)
<i>SIGLEC5</i>	rs10414149 (イントロン)	ハンセン病の罹患リスク	13)
<i>SIGLEC6</i>	rs2305772 (イントロン, スプライシングに影響?)	全身性エリテマトーデスの罹患リスク	17)
<i>SIGLEC8</i>	rs36498 (プロモーター領域)	気管支喘息の罹患リスク	41)
	rs10409962 (非同義置換)		
<i>SIGLEC9</i>	rs16988910 (非同義置換)	肺がん患者の短期生存率, 肺気腫の罹患リスク	19)
<i>SIGLEC9</i>	rs2075803, rs2258983 (非同義置換)	慢性閉塞性肺疾患の増悪リスク	20)
<i>SIGLEC12</i>	rs16982743 (非同義置換, 停止コドン新生)	血圧降下剤治療における心血管アウトカム	42)
<i>SIGLEC12</i>	rs3752135 (非同義置換)	疲労骨折の発生リスク	43)
<i>SIGLEC14</i>	rs10412972, rs11084102 (遺伝子上流)	血中プラスミノーゲン濃度	30)
<i>SIGLEC14</i>	<i>SIGLEC14-SIGLEC5</i> 遺伝子融合 (<i>SIGLEC14</i> 遺伝子欠損)	慢性閉塞性肺疾患の増悪リスク	24)
<i>SIGLEC14</i>	<i>SIGLEC14-SIGLEC5</i> 遺伝子融合 (<i>SIGLEC14</i> 遺伝子欠損)	B群溶血性連鎖球菌感染に伴う早産の発生リスク	25)
<i>SIGLEC14</i>	<i>SIGLEC14-SIGLEC5</i> 遺伝子融合 (<i>SIGLEC14</i> 遺伝子欠損)	結核菌感染に伴う結核性髄膜炎の発症リスク	29)

文献44)をもとにアップデートした。

2. *CD33* 遺伝子の多型と遅発性アルツハイマー病

CD33 (別名 *Siglec-3*) は顆粒球系前駆細胞, 単球, ミクログリア等に発現する抑制性のシグレックである。2011年に大規模なGWASにより遅発性アルツハイマー病と *CD33* 遺伝子の単塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の相関が見いだされ^{6, 7)}, その後このSNPがアルツハイマー病に影響を及ぼすメカニズムが提唱された^{8, 9)}。

遅発性アルツハイマー病は認知症の中でも特に頻度が高く, 85歳以上の高齢者の3人に1人程度が発症すると考えられている¹⁰⁾。その発症メカニズムとしては, アミロイド前駆体タンパク質の限定的プロテオリシスによって生じるペプチド断片 (β -アミロイドペプチド: $A\beta$) が細胞外でオリゴマーを形成し, これが神経を障害するという仮説が現時点で最も有力とされる。GWASによって遅発性アルツハイマー病の発症との相関が報告された *CD33* のSNP (rs3865444) は遺伝子上流に位置しており, プロモーター活性に影響を及ぼす可能性が示唆されたが, 実際にはこのSNPは *CD33* のmRNA量には影響を及ぼさないこと, このSNPと連鎖するもう一つのSNP (rs12459419) がメカニズム的にはより重要であるらしいことが判明した^{8, 9)}。rs12459419はアミノ酸の変化をもたらす (非同義置換) SNPであるが, 同時にエキソン2 (第1免疫グロブリン様ドメインをコードする) の選択的スプライシングに

も影響を及ぼす。アルツハイマー病の発症リスクを軽減するTアリルはエキソン2のスキップを促し, 結果として第1免疫グロブリン様ドメインを欠損する *CD33* タンパク質の相対的な発現量を増やす (図2A)。 *CD33* タンパク質はミクログリアによる $A\beta$ の除去を抑制するが, 第1免疫グロブリン様ドメインを欠損する *CD33* タンパク質はこの抑制能が低いため, 相対的に $A\beta$ がより効率的に除去され, その結果アルツハイマー病の発症リスクが軽減される, と説明されている^{8, 9)}。なお, 最近 *CD33* のSNP (rs3865444) がアルツハイマー病と相関するもう一つのタンパク質である *TREM2* の発現量にも影響を及ぼすとの報告があり¹¹⁾, *CD33* の多型は複数のメカニズムを介してアルツハイマー病の発症に影響を及ぼす可能性が示唆される (なお, *TREM2* は6番染色体, *CD33* は19番染色体に位置するので, *CD33* のSNPが *TREM2* の転写に直接的に影響を及ぼすことはないと考えられる)。

小児の急性骨髄性白血病患者を対象とした研究により, *CD33* のSNPが白血病の治療効果にも影響を及ぼす可能性が示唆されている¹²⁾。 *CD33* に対するモノクローナル抗体 (マイロターゲット) は急性骨髄性白血病の治療薬として承認された (その後諸外国では販売中止されている)。rs12459419のTアリルのホモ接合の患者は統計的に有意ではないが抗体治療後の3年生存率が高い傾向があり, もう一つのSNP (rs35112940) は治療効果と統計的に有意な相関を示した。ただし, これらのSNPが抗体治療の効果と

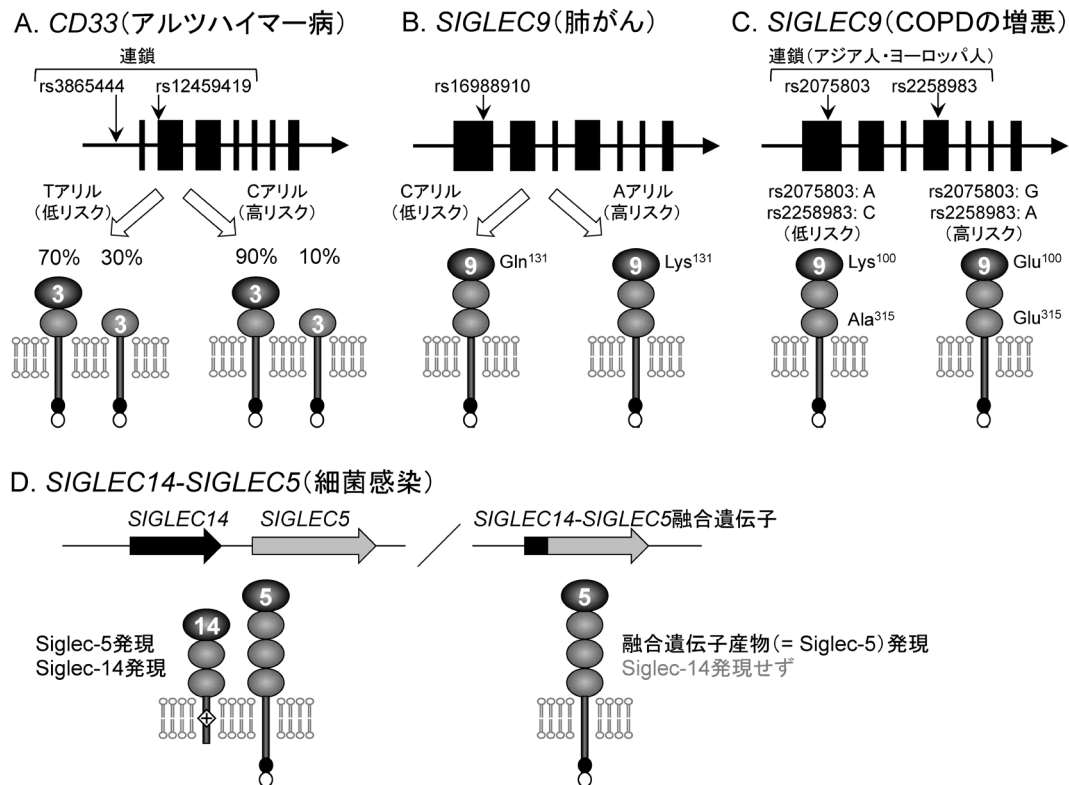


図2 ヒトシグレック遺伝子の多型がシグレックタンパク質に及ぼす影響

本稿で紹介したシグレックの遺伝的多型の一部がタンパク質の発現・構造・機能に及ぼす影響を模式的に示した。紹介した事例を含め、特にイントロン中のSNPに関しては、遺伝的多型がタンパク質に及ぼす影響は明らかになっていない場合が多い。(A)アルツハイマー病と相関する *CD33* 遺伝子の多型。rs12459419は非同義置換であるのみならず、第一免疫グロブリン様ドメインをコードするエキソンのスプライシングに影響を及ぼす。低リスクアレルであるTアレルはエキソンがスキップされる確率を高め、第1免疫グロブリン様ドメインを欠く *CD33* タンパク質の比率を高める。(B)肺がんの短期生存率と相関する *SIGLEC9* の多型。rs16988910は非同義置換であり、低リスクアレルであるCアレルはGln¹³¹をコードする。この変異はシアル酸認識能を著しく低下させる。(C)慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪リスクと相関する *SIGLEC9* の多型。rs2075803とrs2258983の二つのSNPはアジア人・ヨーロッパ人ではほぼ完全に連鎖しており、いずれも非同義置換である。これらのアミノ酸変化はシアル酸認識能には影響を及ぼさないが、炎症反応に影響を及ぼす。低リスクハプロタイプであるACハプロタイプ (rs2075803=A, rs2258983=C) に相当するSiglec-9 (Lys¹⁰⁰Ala³¹⁵) を発現する自然免疫細胞は炎症性サイトカイン産生が低い傾向がある。(D)細菌感染の影響と相関する *SIGLEC14-SIGLEC5* 遺伝子座の多型。一部のヒトは *SIGLEC14* の5'末端と *SIGLEC5* の3'側が融合した *SIGLEC14-SIGLEC5* 融合遺伝子を持ち、このアレルをホモ接合で持つヒトはSiglec-14タンパク質を発現しない。Siglec-14タンパク質を発現しない自然免疫細胞は炎症反応が弱い。このアレルは状況によって低リスクアレルになることもあり (COPDの増悪、結核性髄膜炎)、逆に高リスクアレルになることもある (GBS感染に伴う早産)。それぞれ上段：疾患・表現型との相関が示唆される多型の遺伝子上の位置、下段：タンパク質の発現・配列・構造への影響。

相関するメカニズムは判明していない。

3. *SIGLEC5* 遺伝子の多型と細菌感染

Siglec-5は好中球とBリンパ球に発現する抑制性のシグレックである。ごく最近、*SIGLEC5* 遺伝子のSNPと細菌感染との相関を示唆する結果が報告された。

まず、*SIGLEC5* のイントロンに存在するSNP (rs10414149) がハンセン病の罹患リスクと相関すると報告された¹³⁾。論文の中では詳述されていないが、附表中でゲノムワイドなレベルで有意な相関を示すと報告されている。

次いで、*SIGLEC5* 遺伝子のSNPと歯周炎の相関が報告された¹⁴⁾。歯周炎は非常に罹患率の高い炎症性の疾患で

あり¹⁵⁾、口内細菌叢の異常な変化 (dysbiosis) と、これに対する免疫系の反応が歯周炎を起こすと考えられている¹⁶⁾。上記の研究は、まずドイツとオランダの侵襲性歯周炎 (歯周炎の中でも遺伝的因子の寄与が大きいと考えられる) との相関が示唆される遺伝的多型をGWASにより発見し、これらの多型と歯周病の相関をドイツの慢性歯周炎患者を対象に検証し、さらにトルコの侵襲性歯周炎患者を対象に再現性の検討を行うという多段階のデザインで実施された。*SIGLEC5* のイントロンにあるrs4284742 (Gアレル) が侵襲性歯周炎のリスクと相関することがまず示唆され、ドイツの慢性歯周炎患者を対象とした検討でこの相関が検証されたが、トルコの侵襲性歯周炎患者を対象とした検証では再現性が得られなかった。rs4284742はSiglec-5

の発現量に影響を及ぼす expression quantitative trait locus (eQTL) と考えられ, Siglec-5 による炎症制御の強弱が歯周炎に影響を及ぼす可能性が示唆される。トルコの患者で再現性が得られなかった理由として, 論文では集団のサイズが小さかったことがあげられている。遺伝的背景の相違や生活習慣・食文化の相違などによる口内細菌叢の相違なども寄与するのかもしれない。

なお, これら *SIGLEC5* の遺伝子多型が後述する *SIGLEC14* の欠損多型と相関するか否かは不明である。

4. *SIGLEC6* 遺伝子の多型と全身性エリテマトーデス

Siglec-6 は胎盤の栄養芽細胞と B リンパ球に発現する抑制性のシグレックである。 *SIGLEC6* 遺伝子の SNP と全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) の相関が最近報告された¹⁷⁾。

SLE は難治性の自己免疫疾患であり, アポトーシス細胞の除去機構に何らかの不具合があり自己抗体ができやすい人が罹患しやすいと考えられている¹⁸⁾。患者に占める女性の比率が高いこと, ヨーロッパ人と比べてアジア人の有病率がやや高いことなどが知られる。上記の研究¹⁷⁾ はアジア人を対象とした多段階の研究であり, まず韓国人, 中国人 (漢民族), マレーシア人華僑を対象に, 免疫系に発現する遺伝子を中心とした多型解析 (ImmunoChip 解析) を行い, ここで SLE との相関が示唆された遺伝子座について日本人, 北京在住の中国人, 上海在住の中国人の 3 集団を対象に検証を行った。さらに相関を示した遺伝子座についてバイオインフォマティクスを用いた解析を実施し, 疾患と最も相関する可能性の高い SNP を特定した。 *SIGLEC6* 遺伝子のイントロン SNP である rs2305772 は, この研究で SLE との相関が強く示唆された SNP の一つである。この SNP はエキソンの直前にあるため, スプライシングの効率に影響を及ぼすと予想される。また, Siglec-6 (または近傍の *SIGLEC12* 遺伝子の産物である Siglec-XII) の発現量に影響を及ぼす eQTL であると予想されている。上記のように Siglec-6 は B 細胞に発現するので, その発現が抑制されることで B 細胞の活性化に何らかの影響が及ぶことは予想されるが, 詳細なメカニズムについては判明していない。

5. *SIGLEC9* 遺伝子の多型と肺疾患

Siglec-9 は骨髄球系の細胞 (好中球, 単球, マクロファージ, 樹状細胞など) に広く発現する抑制性のシグレックである。 *SIGLEC9* 遺伝子の SNP といくつかの肺疾患の相関を示唆する結果が報告されている。

まず, *SIGLEC9* 遺伝子上の SNP rs16988910 と非小細胞肺癌患者の短期生存率の相関が報告された¹⁹⁾。この SNP におけるマイナーアレル (C アレル) は Siglec-9 タンパク質に非同義置換 (p.Lys131Gln) を導入し, Siglec-9 タンパク質のシアル酸認識能を弱める (図 2B)。C アレルを保有

する肺癌患者では短期生存率が高いものの, 長期生存率は C アレルを持たない患者と変わらない。 Siglec-E (ヒト Siglec-9 の相同分子) を欠損するマウスでは, 好中球によるがん細胞の免疫サーベイランスが強化されるためにがんの発達が当初滞るが, その後はがん組織中のマクロファージの M2 (がんを補助するタイプのマクロファージ) への分極化が促進されることでむしろがんの発達が促進される。これらの知見から, ヒト *SIGLEC9* 遺伝子の多型と表現型の相関は, 好中球とがん細胞との相互作用において Siglec-9 の変異のため抑制性シグナルが弱まると免疫サーベイランスがより効果的になり, 短期生存率が向上するものの, 長期的には同じ変異がマクロファージの M2 への分極化を促すため, 当初のメリットが失われるためではないかと解釈されている。なお, この SNP はアフリカ系のヒト集団に主に見いだされる。

上記の SNP とは異なるが, *SIGLEC9* 遺伝子上の連鎖する二つの SNP と慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の増悪感受性が相関することが示唆されている²⁰⁾。 COPD は中高年層の喫煙者が主に発症する炎症性の呼吸器疾患であり, 非可逆性の気流閉塞を示す。慢性の咳や痰, 体動時の呼吸困難などが特徴的な症状である²¹⁾。 COPD の増悪とは, 呼吸器への微生物 (ウイルスや細菌) 感染等をきっかけにして急激に症状が悪化し, 安定期とは異なる治療を必要とする状況を指す。同研究ではまず日本人の COPD 患者集団を対象に, *SIGLEC9* 遺伝子上の連鎖する二つの SNP (rs2075803 および rs2258983) が増悪しやすさ (増悪感受性) と相関することが示された。祖先型のハプロタイプ (rs2075803=A, rs2258983=C) と「高リスク型」のハプロタイプ (rs2075803=G, rs2258983=A) に相当する組換え Siglec-9 の糖鎖結合性には相違はなかったが, 組換え Siglec-9 を発現する THP-1 細胞 (単球性白血病由来の細胞株) とインフルエンザウイルス感染細胞の共培養モデルでは, 高リスク型 Siglec-9 を発現する THP-1 細胞で炎症性サイトカイン TNF α の産生がやや高い傾向が認められた (図 2C)。これらの結果から, 高リスク型 Siglec-9 を発現する細胞はより強い炎症反応を起こしやすく, その結果増悪を引き起こしやすいのではないかと推定された。なお, 同じ遺伝子型-表現型相関が別の患者集団でも認められるか否かを欧米の患者集団 (ECLIPSE コホート) において検討したところ, 残念ながらこの相関は再現しなかった。異なる患者集団で再現性が認められなかった理由としては, 日本人患者で見いだされた相関が偽陽性であった可能性もあるが, 患者集団によって環境的要因 (たとえば増悪のトリガーになる微生物の相違) や遺伝的背景が異なることが寄与した可能性も考えられる。

6. *SIGLEC14* 遺伝子の欠損と細菌感染

Siglec-14 は顆粒球, 単球, マクロファージ等の骨髄球系細胞に発現するシグレックであるが, 大部分のシグレック

と異なり、アダプタータンパク質DAP12を介してチロシンキナーゼSykと会合し、細胞に活性化シグナルを伝達する^{22, 23)}。SIGLEC14遺伝子とSIGLEC5遺伝子は19番染色体に直列に並んでおり、両者は5'末端の約1.5kbの領域において著しく高い配列相同性を示す。一部のヒトはこの両者(SIGLEC14遺伝子の5'末端とSIGLEC5遺伝子の3'側)が融合したSIGLEC14-SIGLEC5融合遺伝子を持つ(図2D)。この融合遺伝子の産物はSiglec-5タンパク質とアミノ酸配列上同一である。またこのアリルはSIGLEC14遺伝子に固有の部分を欠損しているため、Siglec-14タンパク質を発現しない(SIGLEC14欠損アリル)。特にアジア人でこの欠損アリルの頻度が高い。SIGLEC14欠損アリルはSiglec-14を発現しないのみならず、Siglec-5の発現パターンにも影響を及ぼす(融合遺伝子の産物であるSiglec-5様タンパク質の発現がSIGLEC14プロモーターの影響を受け、本来単球・マクロファージ等には発現しないSiglec-5がこれらの細胞にも発現する)ため、その影響は複合的である。

SIGLEC14遺伝子の欠損と細菌感染をトリガーとする臨床的状況の相関がいくつか見いだされている。最初に報告されたのはSIGLEC14欠損アリルとCOPD患者の増悪感受性の相関である²⁴⁾。SIGLEC14欠損アリルを持つCOPD患者はこれを持たない患者よりも増悪頻度が有意に低い。そのメカニズムを検討したところ、増悪を惹起する細菌として特に重要な非炎膜型ヘモフィルス・インフルエンザ菌(non-typeable *Haemophilus influenzae*: NTHi)がSiglec-14およびSiglec-5と直接相互作用すること、またTHP-1細胞を用いて各遺伝子型に対応するSiglec-14とSiglec-5の発現パターンを再現し、これらをNTHiで刺激すると、炎症性サイトカイン(IL-8およびTNF α)の産生がSIGLEC14欠損型に相当する細胞で有意に低いことが判明した。すなわち、Siglec-14の欠損によって自然免疫系細胞による過剰な反応が抑制され、その結果として増悪が起こりにくくなる、というメカニズムが考えられる。前述したCOPDの増悪とSIGLEC9のSNPの相関では、炎症抑制能が低いSiglec-9を発現するハプロタイプと高い増悪リスクが相関しており、「自然免疫系の細胞による炎症反応が強いとCOPDの増悪リスクが高まる」というメカニズムには一貫性が認められる。

次いで、B群連鎖球菌(Group B *Streptococcus*: GBS)感染に伴う早産のリスクがSIGLEC14欠損アリルと相関することが報告された²⁵⁾。GBSは常在菌の一種であり通常は問題を起こさないが、妊婦が保菌者の場合、早産のリスクがやや高くなり²⁶⁾、また出産時に新生児に感染すると重症の感染症(敗血症や髄膜炎など)を起こすことがある^{27, 28)}。上記の研究では妊婦と胎児のSIGLEC14遺伝子型と早産の相関を解析し、妊婦がGBSの保菌者であり、かつ胎児がSIGLEC14欠損アリルを持っている場合、早産のリスクが高くなる可能性が示唆されている。Siglec-14を発現する好中球の方がこれを発現しない好中球よりも効果的にGBSを殺菌するという知見に基づき、Siglec-14を発現

する胎児の方がGBS感染を効果的にコントロールできるためと考えられている。

また最近、結核菌感染に伴う結核性髄膜炎の発症リスクがSIGLEC14欠損アリルと相関すると報告された²⁹⁾。ベトナムの成人結核性髄膜炎患者を対象とした研究で、SIGLEC14欠損アリルが発症リスクを軽減する傾向が認められた。一方、南アフリカの幼児(全結核例)を対象とした研究では、このような相関は認められなかった。遺伝子型-表現型相関の再現性が得られなかった理由としては、成人と幼児では結核の発症機序が異なること、研究対象となった南アフリカの集団が複雑な人種的背景を持つことなどが可能性としてあげられる。

これらSIGLEC14の欠損多型に関する研究はいずれも比較的小規模な集団を対象とした研究であり、独立の集団で遺伝子型-表現型相関が検証されていない(もしくは再現性が得られていない)ため、独立の集団での再現性の検証が望まれる。

なお、SIGLEC14遺伝子の上流の二つのSNPが血中プラスミノーゲン濃度と相関するとの報告があるが³⁰⁾、同論文によると血中プラスミノーゲン濃度はSIGLEC14欠損アリルとは相関しない。

7. 展望

従来シグレックの変異を原因とする遺伝性疾患(Mendelian disorders)は知られていなかったが、最近になってミエリン付随糖タンパク質(myelin-associated glycoprotein: MAG, 遺伝子シンボルMAG)の変異がペリツェウス・メルツバッハー病類似疾患(Pelizaeus-Merzbacher disease-like disorder)の原因であるとの報告がなされた³¹⁾。また進行性の神経症状を示す2人の兄弟においてMAG遺伝子の変異(シアル酸認識に必須のアルギニン残基の変異)が見いだされたとの症例報告があり³²⁾、前述の論文とともにMAGがヒトにおける脳機能の維持に必須であることを示唆している。MAGはシグレックファミリーの中では例外的に神経系に特異的に発現するタンパク質で、脊椎動物の進化を通じて保存されており、シアル酸を含む糖脂質(ガングリオシド)を認識して髄鞘の安定化に寄与する。一方、シグレックファミリーの種差、多数の偽遺伝子の存在を鑑みると、免疫系に発現するメンバー(特にCD33類似サブファミリー)の変異による遺伝性疾患はまれであると予想され、むしろ生活習慣病や感染症(もしくは微生物感染をトリガーとする慢性疾患の一局面)への感受性に影響を及ぼす可能性が高いと予想される。いずれにせよ、GWASやエキソーム配列解析などを通じたヒトの疾患や表現型と遺伝的多型・変異の相関の研究は今後もヒトのシグレックの機能を理解する上で貴重な手がかりを与えてくれるものと期待される。人々の健康を促進する上でこのような手がかりをいかにメカニズムの解明につなげ、活用するかが今後の課題と考えられる。

文 献

- 1) Angata, T. & Varki, A. (2002) *Chem. Rev.*, **102**, 439–470.
- 2) Crocker, P., Paulson, J., & Varki, A. (2007) *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 255–266.
- 3) Macauley, M., Crocker, P., & Paulson, J. (2014) *Nat. Rev. Immunol.*, **14**, 653–666.
- 4) Bull, C., den Brok, M.H., & Adema, G.J. (2014) *Biochim. Biophys. Acta*, **1846**, 238–246.
- 5) Angata, T., Margulies, E., Green, E., & Varki, A. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13251–13256.
- 6) Naj, A., Jun, G., Beecham, G., Wang, L., Vardarajan, B., Burgos, J., Gallins, P.J., Buxbaum, J.D., Jarvik, G.P., Crane, P.K., Larson, E.B., Bird, T.D., Boeve, B.F., Graff-Radford, N.R., De Jager, P.L., Evans, D., Schneider, J.A., Carrasquillo, M.M., Ertekin-Taner, N., Younkin, S.G., Cruchaga, C., Kauwe, J.S., Nowotny, P., Kramer, P., Hardy, J., Huentelman, M.J., Myers, A.J., Barmada, M.M., Demirci, F.Y., Baldwin, C.T., Green, R.C., Rogaeve, E., St George-Hyslop, P., Arnold, S.E., Barber, R., Beach, T., Bigio, E.H., Bowen, J.D., Boxer, A., Burke, J.R., Cairns, N.J., Carlson, C.S., Carney, R.M., Carroll, S.L., Chui, H.C., Clark, D.G., Corneveaux, J., Cotman, C.W., Cummings, J.L., DeCarli, C., DeKosky, S.T., Diaz-Arrastia, R., Dick, M., Dickson, D.W., Ellis, W.G., Faber, K.M., Fallon, K.B., Farlow, M.R., Ferris, S., Frosch, M.P., Galasko, D.R., Ganguli, M., Gearing, M., Geschwind, D.H., Ghetti, B., Gilbert, J.R., Gilman, S., Giordani, B., Glass, J.D., Growdon, J.H., Hamilton, R.L., Harrell, L.E., Head, E., Honig, L.S., Hulette, C.M., Hyman, B.T., Jicha, G.A., Jin, L.W., Johnson, N., Karlawish, J., Karydas, A., Kaye, J.A., Kim, R., Koo, E.H., Kowall, N.W., Lah, J.J., Levey, A.I., Lieberman, A.P., Lopez, O.L., Mack, W.J., Marson, D.C., Martiniuk, F., Mash, D.C., Masliah, E., McCormick, W.C., McCurry, S.M., McDavid, A.N., McKee, A.C., Mesulam, M., Miller, B.L., Miller, C.A., Miller, J.W., Parisi, J.E., Perl, D.P., Peskind, E., Petersen, R.C., Poon, W.W., Quinn, J.F., Rajbhandary, R.A., Raskind, M., Reisberg, B., Ringman, J.M., Robertson, E.D., Rosenberg, R.N., Sano, M., Schneider, L.S., Seeley, W., Shelanski, M.L., Slifer, M.A., Smith, C.D., Sonnen, J.A., Spina, S., Stern, R.A., Tanzi, R.E., Trojanowski, J.Q., Troncoso, J.C., Van Deerlin, V.M., Vinters, H.V., Vonsattel, J.P., Weintraub, S., Welsh-Bohmer, K.A., Williamson, J., Woltjer, R.L., Cantwell, L.B., Dombroski, B.A., Beekly, D., Lunetta, K.L., Martin, E.R., Kamboh, M.I., Saykin, A.J., Reiman, E.M., Bennett, D.A., Morris, J.C., Montine, T.J., Goate, A.M., Blacker, D., Tsuang, D.W., Hakonarson, H., Kukull, W.A., Foroud, T.M., Haines, J.L., Mayeux, R., Pericak-Vance, M.A., Farrer, L.A., & Schellenberg, G.D. (2011) *Nat. Genet.*, **43**, 436–441.
- 7) Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., Gerrish, A., Lambert, J., Carrasquillo, M.M., Abraham, R., Hamshere, M.L., Pahwa, J.S., Moskva, V., Dowzell, K., Jones, N., Stretton, A., Thomas, C., Richards, A., Ivanov, D., Widdowson, C., Chapman, J., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M.K., Brayne, C., Rubinsztein, D.C., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Brown, K.S., Passmore, P.A., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A.D., Beaumont, H., Warden, D., Wilcock, G., Love, S., Kehoe, P.G., Hooper, N.M., Vardy, E.R., Hardy, J., Mead, S., Fox, N.C., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Ruther, E., Schürmann, B., Heun, R., Kölsch, H., van den Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H., Gallacher, J., Hüll, M., Rujescu, D., Giegling, I., Goate, A.M., Kauwe, J.S., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J.C., Mayo, K., Sleegers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P.P., Van Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N.J., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C.E., Tsolaki, M., Singleton, A.B., Guerreiro, R., Mühleisen, T.W., Nöthen, M.M., Moebus, S., Jöckel, K.H., Klopp, N., Wichmann, H.E., Pankratz, V.S., Sando, S.B., Aasly, J.O., Barcikowska, M., Wszolek, Z.K., Dickson, D.W., Graff-Radford, N.R., Petersen, R.C., van Duijn, C.M., Breteler, M.M., Ikram, M.A., DeStefano, A.L., Fitzpatrick, A.L., Lopez, O., Launer, L.J., Seshadri, S., Berr, C., Campion, D., Epelbaum, J., Dartigues, J.F., Tzourio, C., Alperovitch, A., Lathrop, M., Feulner, T.M., Friedrich, P., Riehle, C., Krawczak, M., Schreiber, S., Mayhaus, M., Nicolhaus, S., Wagenpfeil, S., Steinberg, S., Stefansson, H., Stefansson, K., Snaedal, J., Björnsson, S., Jonsson, P.V., Chouraki, V., Genier-Boley, B., Hiltunen, M., Soininen, H., Combarros, O., Zelenika, D., Delepine, M., Bullido, M.J., Pasquier, F., Mateo, I., Frank-Garcia, A., Porcellini, E., Hanon, O., Coto, E., Alvarez, V., Bosco, P., Siciliano, G., Mancuso, M., Panza, F., Solfrizzi, V., Nacmias, B., Sorbi, S., Bossù, P., Piccardi, P., Arosio, B., Annoni, G., Seripa, D., Pilotto, A., Scarpini, E., Galimberti, D., Brice, A., Hannequin, D., Licastro, F., Jones, L., Holmans, P.A., Jonsson, T., Riemenschneider, M., Morgan, K., Younkin, S.G., Owen, M.J., O'Donovan, M., Amouyel, P., & Williams, J. (2011) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, CHARGE consortium, EADI1 consortium (2011) *Nat. Genet.*, **43**, 429–435.
- 8) Malik, M., Simpson, J., Parikh, I., Wilfred, B., Fardo, D., Nelson, P.T., & Estus, S. (2013) *J. Neurosci.*, **33**, 13320–13325.
- 9) Raj, T., Ryan, K., Replogle, J., Chibnik, L., Rosenkrantz, L., Tang, A., Rothamel, K., Stranger, B.E., Bennett, D.A., Evans, D.A., De Jager, P.L., & Bradshaw, E.M. (2014) *Hum. Mol. Genet.*, **23**, 272927–272936.
- 10) Querfurth, H. & LaFerla, F. (2010) *N. Engl. J. Med.*, **362**, 329–344.
- 11) Chan, G., White, C.C., Winn, P.A., Cimpean, M., Replogle, J.M., Glick, L.R., Cuedon, N.E., Ryan, K.J., Johnson, K.A., Schneider, J.A., Bennett, D.A., Chibnik, L.B., Sperling, R.A., Bradshaw, E.M., & De Jager, P.L. (2015) *Nat. Neurosci.*, **18**, 1556–1558.
- 12) Mortland, L., Alonzo, T., Walter, R., Gerbing, R., Mitra, A., Pollard, J.A., Loken, M.R., Hirsch, B., Raimondi, S., Franklin, J., Pounds, S., Cao, X., Rubnitz, J.E., Ribeiro, R.C., Gamis, A., Meshinchi, S., & Lamba, J.K. (2013) *Clin. Cancer Res.*, **19**, 1620–1627.
- 13) Liu, H., Irwanto, A., Fu, X., Yu, G., Yu, Y., Sun, Y., Wang, C., Wang, Z., Okada, Y., Low, H., Li, Y., Liany, H., Chen, M., Bao, F., Li, J., You, J., Zhang, Q., Liu, J., Chu, T., Andiappan, A.K., Wang, N., Niu, G., Liu, D., Yu, X., Zhang, L., Tian, H., Zhou, G., Rotzschke, O., Chen, S., Zhang, X., Liu, J., & Zhang, F. (2015) *Nat. Genet.*, **47**, 267–271.
- 14) Munz, M., Willenborg, C., Richter, G.M., Jockel-Schneider, Y., Graetz, C., Staufenbiel, I., Wellmann, J., Berger, K., Krone, B., Hoffmann, P., Velde, N.V., Uitterlinden, A.G., Groot, L.C.P.G.M., Sawalha, A., Direskeneli, H., Saruhan-Direskeneli, G., Guzeldemir-Akcakanat, E., Keceli, G., Laudes, M., Noack, B., Teumer, A., Holtfreter, B., Kocher, T., Eickholz, P., Meyle, J., Doerfer, C., Bruckmann, C., Lieb, W., Franke, A., Schreiber, S., Nohutcu, R.M., Erdmann, J., Loos, B.G., Jepsen, S., Dommisch, H., & Schaefer, A.S. (2017) *Hum. Mol. Genet.*, **26**, 2577–2588.
- 15) Kassebaum, N.J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C.J., & Marcenes, W. (2014) *J. Dent. Res.*, **93**, 1045–1053.
- 16) Jiao, Y., Hasegawa, M., & Inohara, N. (2014) *Trends Microbiol.*, **22**, 157–163.

- 17) Sun, C., Molineros, J.E., Looger, L.L., Zhou, X.J., Kim, K., Okada, Y., Ma, J., Qi, Y.Y., Kim-Howard, X., Motghare, P., Bhattarai, K., Adler, A., Bang, S.Y., Lee, H.S., Kim, T.H., Kang, Y.M., Suh, C.H., Chung, W.T., Park, Y.B., Choe, J.Y., Shim, S.C., Kochi, Y., Suzuki, A., Kubo, M., Sumida, T., Yamamoto, K., Lee, S.S., Kim, Y.J., Han, B.G., Dozmorov, M., Kaufman, K.M., Wren, J.D., Harley, J.B., Shen, N., Chua, K.H., Zhang, H., Bae, S.C., & Nath, S.K. (2016) *Nat. Genet.*, **48**, 323–330.
- 18) Lisnevskaja, L., Murphy, G., & Isenberg, D. (2014) *Lancet*, **384**, 1878–1888.
- 19) Laubli, H., Pearce, O., Schwarz, F., Siddiqui, S., Deng, L., Stanczak, M.A., Deng, L., Verhagen, A., Secret, P., Lusk, C., Schwartz, A.G., Varki, N.M., Bui, J.D., & Varki, A. (2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 14211–14216.
- 20) Ishii, T., Angata, T., Wan, E.S., Cho, M.H., Motegi, T., Gao, C., Ohtsubo, K., Kitazume, S., Gemma, A., Par, É.P.D., Lomas, D.A., Silverman, E.K., Taniguchi, N., & Kida, K. (2017) *Respirology*, **22**, 684–690.
- 21) Postma, D.S., Bush, A., & van den Berge, M. (2015) *Lancet*, **385**, 899–909.
- 22) Angata, T., Hayakawa, T., Yamanaka, M., Varki, A., & Nakamura, M. (2006) *FASEB J.*, **20**, 1964–1973.
- 23) Yamanaka, M., Kato, Y., Angata, T., & Narimatsu, H. (2009) *Glycobiology*, **19**, 841–846.
- 24) Angata, T., Ishii, T., Motegi, T., Oka, R., Taylor, R., Soto, P.C., Chang, Y.C., Secundino, I., Gao, C.X., Ohtsubo, K., Kitazume, S., Nizet, V., Varki, A., Gemma, A., Kida, K., & Taniguchi, N. (2013) *Cell. Mol. Life Sci.*, **70**, 3199–3210.
- 25) Ali, S., Fong, J., Carlin, A., Busch, T., Linden, R., Angata, T., Areschoug, T., Parast, M., Varki, N., Murray, J., Nizet, V., & Varki, A. (2014) *J. Exp. Med.*, **211**, 1231–1242.
- 26) Valkenburg-van den Berg, A.W., Sprij, A.J., Dekker, F.W., Dorr, P.J., & Kanhai, H.H. (2009) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **88**, 958–967.
- 27) Schuchat, A. (1999) *Lancet*, **353**, 51–56.
- 28) Van Dyke, M.K., Phares, C.R., Lynfield, R., Thomas, A.R., Arnold, K.E., Craig, A.S., Mohle-Boetani, J., Gershman, K., Schaffner, W., Petit, S., Zansky, S.M., Morin, C.A., Spina, N.L., Wynter, K., Harrison, L.H., Shutt, K.A., Baretta, J., Bulens, S.N., Zell, E.R., Schuchat, A., & Schrag, S.J. (2009) *N. Engl. J. Med.*, **360**, 2626–2636.
- 29) Graustein, A.D., Home, D.J., Fong, J.J., Schwarz, F., Mefford, H.C., Peterson, G.J., Wells, R.D., Musvosvi, M., Shey, M., Hanekom, W.A., Hatherill, M., Scriba, T.J., Thuong, N.T.T., Mai, N.T.H., Caws, M., Bang, N.D., Dunstan, S.J., Thwaites, G.E., Varki, A., Angata, T., & Hawn, T.R. (2017) *Tuberculosis (Edinb.)*, **104**, 38–45.
- 30) Ma, Q., Ozel, A.B., Ramdas, S., McGee, B., Khoriaty, R., Siemieniak, D., Li, H.D., Guan, Y., Brody, L.C., Mills, J.L., Molloy, A.M., Ginsburg, D., Li, J.Z., & Desch, K.C. (2014) *Blood*, **124**, 3155–3164.
- 31) Lossos, A., Elazar, N., Lerer, I., Schueler-Furman, O., Fellig, Y., Glick, B., Zimmerman, B.E., Azulay, H., Dotan, S., Goldberg, S., Gomori, J.M., Ponger, P., Newman, J.P., Marreed, H., Steck, A.J., Schaeren-Wiemers, N., Mor, N., Harel, M., Geiger, T., Esched-Eisenbach, Y., Meiner, V., & Peles, E. (2015) *Brain*, **138**, 2521–2536.
- 32) Roda, R.H., FitzGibbon, E.J., Boucekkine, H., Schindler, A.B., & Blackstone, C. (2016) *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **3**, 650–654.
- 33) Bukvic, B.K., Blekic, M., Simpson, A., Marinho, S., Curtin, J.A., Hankinson, J., Aberle, N., & Custovic, A. (2013) *Pediatr. Allergy Immunol.*, **24**, 10–18.
- 34) Hitomi, Y., Tsuchiya, N., Hasegawa, M., Fujimoto, M., Takehara, K., Tokunaga, K., & Sato, S. (2007) *Tissue Antigens*, **69**, 242–249.
- 35) Ma, H., Qazi, S., Ozer, Z., Gaynon, P., Reaman, G., & Uckun, F.M. (2012) *Br. J. Haematol.*, **156**, 89–98.
- 36) Uckun, F., Goodman, P., Ma, H., Dibirdik, I., & Qazi, S. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 16852–16857.
- 37) Lamba, J.K., Pounds, S., Cao, X., Downing, J.R., Campana, D., Ribeiro, R.C., Pui, C.H., & Rubnitz, J.E. (2009) *Leukemia*, **23**, 402–404.
- 38) Wan, C., Yang, Y., Feng, G., Gu, N., Liu, H., Zhu, S., He, L., & Wang, L. (2005) *Neurosci. Lett.*, **388**, 126–131.
- 39) Yang, Y., Qin, W., Shugart, Y., He, G., Liu, X., Zhou, J., Zhao, X.Z., Chen, Q., La, Y.J., Xu, Y.F., Li, X.W., Gu, N.F., Feng, G.Y., Song, H., Wang, P., & He, L. (2005) *Schizophr. Res.*, **75**, 11–19.
- 40) Jitoku, D., Hattori, E., Iwayama, Y., Yamada, K., Toyota, T., Kikuchi, M., Maekawa, M., Nishikawa, T., & Yoshikawa, T. (2011) *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, **156B**, 581–592.
- 41) Gao, P., Shimizu, K., Grant, A., Rafaels, N., Zhou, L., Hudson, S.A., Konno, S., Zimmermann, N., Araujo, M.I., Ponte, E.V., Cruz, A.A., Nishimura, M., Su, S.N., Hizawa, N., Beaty, T.H., Mathias, R.A., Rothenberg, M.E., Barnes, K.C., & Bochner, B.S. (2010) *Eur. J. Hum. Genet.*, **18**, 713–719.
- 42) McDonough, C., Gong, Y., Padmanabhan, S., Burkley, B., Langae, T., Melander, O., Pepine, C.J., Dominiczak, A.F., Cooper-Dehoff, R.M., & Johnson, J.A. (2013) *Hypertension*, **62**, 48–54.
- 43) Friedman, E., Moran, D.S., Ben-Avraham, D., Yanovich, R., & Atzmon, G. (2014) *Genet. Res.*, **96**, e004.
- 44) Angata, T. (2014) *Glycobiology*, **24**, 785–793.

著者寸描

●安形 高志 (あながた たかし)

中央研究院 (台湾) 生物化学研究所副研究員. 理学博士.

■略歴 1969年千葉県に生る. 93年東京大学理学部卒業. 98年同大学院理学系研究科より博士号取得後, UCSDにてポストドク. 2003年から産業技術総合研究所, 大阪大学, 理化学研究所を経て13年より現職.

■研究テーマと抱負 シアル酸とシアル酸認識タンパク質を介した生体制御機構の研究. 基礎から応用まで一貫した研究を目指しています.

■ウェブサイト http://www.abc.sinica.edu.tw/PI_DetailE.asp?Auto=53