

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 京極千恵子

本研究は、全身性エリテマトーデス (SLE) や関節リウマチ (RA) などのリウマチ性疾患と、ヒト低親和性 Fc $\gamma$ 受容体ファミリー遺伝子群との関連を包括的に検討したものである。すでに報告のある Fc $\gamma$ RIIA、IIIA、IIIB の遺伝子多型に加え、これまでに報告のなかった Fc $\gamma$ RIIB の遺伝子多型を見出し、患者-対照者関連解析により、いずれの多型が日本人 SLE、RA において疾患感受性を示すかを検討し、以下のような結果を得ている。

### 新規の FCGR2B 遺伝子多型の発見

1. Fc $\gamma$ RIIB 遺伝子 (FCGR2B) の多型スクリーニングを行った結果、FCGR2B の exon 3、exon 4、exon 5 にそれぞれ一ヶ所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) を検出した。このうち、exon 5 の SNP のみ、Fc $\gamma$ RIIB の膜貫通部位の 232 番目のアミノ酸をイソロイシン (232I) からスレオニン (232T) に置換する非同義置換であり、この多型を FCGR2B-232I/T と表記することにした。
2. 対照健常者における FCGR2B-232I/T の遺伝子型頻度は、232I/I 60.4%、232I/T 34.3%、232T/T 5.3%であったのに対し、SLE では 232I/I 54.9%、232I/T 34.2%、232T/T 10.9%、RA では 232I/I 58.6%、232I/T 35.4%、232T/T 6.0%であった。この結果から、SLE 患者においては 232T/T 遺伝子型頻度が有意に増加しており、232I/I に比べオッズ比で 2.3 倍の疾患リスクを示すことが分かった。一方、RA においては統計学的に有意な関連は見出されなかった。
3. オランダ人健常者の FCGR2B-232I/T の遺伝子型頻度は、232I/I 79.7%、232I/T 19.6%、232T/T 0.7%で、Caucasian においては比較的稀な多型であることが示された。

### FCGR 遺伝子群多型と SLE の関連

4. FCGR2A、FCGR3A、FCGR3B についても遺伝子型を決定した結果、FCGR2B と 3A の両方が、日本人 SLE の疾患感受性の危険因子であることが示され、さらにその関連は FCGR2B のほうが 3A より強いことが示唆された。FCGR3A の関連は、これまでの報告と一致し、176V より IgG1、3 に対する親和性が弱い 176F アリルが疾患のリスク上昇と関連を示した。
5. 4 つの FCGR 遺伝子のアリル間には連鎖不平衡の関係があること、また二座位解析法の結果から、以前日本人 SLE で検出されていた FCGR3B-NA2 の関連は、

*FCGR2B-232T* と非常に強い連鎖不平衡があるために検出された二次的なものであることが示された。

6. SLE の臨床症状別に関連解析を行ったところ、腎炎発症患者では *FCGR2B* の関連が最も強く検出され、発症年齢 20 歳以下および抗 dsDNA 抗体陽性患者においては *FCGR3A* が有意な関連を示した。

#### **FCGR 遺伝子群多型と RA の関連**

7. 全対象群の解析では、*FCGR2B* も含めたいずれの *FCGR* 遺伝子多型にも有意な関連は検出されなかった。
8. *HLA-DRB1* shared epitope (SE) 陽性の患者・対照者群において検討したところ、*FCGR3A* の RA 疾患感受性への関連が検出された。*FCGR3A* の関連は、SLE での知見と同様に、176V より親和性が弱い 176F アリルが疾患のリスク上昇と関連を示した。このことから、*HLA-DRB1* と *FCGR3A* 遺伝子間に遺伝的な相互作用があることが示唆された。

本研究の最も大きな成果は、ヒト *FcγRIIB* 遺伝子に新規の多型を発見し、それが日本人 SLE の疾患感受性に関与していることを明らかにしたことである。以上に述べられた結果は、ヒトリウマチ性疾患の遺伝素因における *Fcγ* 受容体遺伝子群の役割は非常に複雑で、複数の遺伝子が異なった個々の病態にかかわっていることを示唆している。これまでも多くの研究者が、様々な集団において、リウマチ性疾患における *Fcγ* 受容体遺伝子群の関連を検討し、矛盾する結果を得ている。本研究で明らかにされた *FCGR2B* の新規多型の関連は、この矛盾を説明し、*Fcγ* 受容体遺伝子群のリウマチ性疾患における遺伝素因としての意義を明らかにしうると期待される。本研究の成果は、今後この分野の研究に大きな影響を与えるであろうと考えられ、学位の授与に値するものであると考えられる。