

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 高地 雄太

本研究は、代表的な自己免疫性疾患である関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) の感受性遺伝子を明らかにするため、1 番染色体 (1q21-23 領域) に存在する一塩基多型 (single-nucleotide polymorphisms ; SNPs) を用いて、連鎖不平衡解析および疾患・対照関連解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 1q21-23 領域に存在する 491 SNPs を用いた連鎖不平衡解析では、110 個の連鎖不平衡ブロックが同定された。RA 患者 830 人、対照群 658 人を用いた関連解析では FcRH3 遺伝子の 4 SNPs に強い関連が示された ($P < 1.0 \times 10^{-5}$)。これら 4 SNPs を用いた劣性遺伝型式のジェノタイプ比較では、プロモータ領域の SNP (-169C/T) に強い関連が示された ($P = 8.5 \times 10^{-7}$; オッズ比 = 2.15; 95%信頼区間 = 1.58-2.93)。
2. SNP -169C/T の FcRH3 遺伝子転写活性への影響を、ルシフェラーゼ・アッセイを用いて解析したところ、-169C/T 周辺配列のうち、RA 感受性アレルである -169C アレルで強い転写増強活性が確認された。また、ゲルシフトアッセイでは、-169C アレルで転写因子 NF κ B の強い結合が示された。健常人の末梢血 B 細胞においては、RA 感受性アレルを保有する群で、FcRH3 遺伝子の高い発現が確認された。
3. FcRH3 の発現解析では、正常組織においては、2 次リンパ組織および B 細胞分画での高発現が示された。また、末梢血 B 細胞では、CD40 の刺激により発現が誘導された。RA 滑膜組織では、T 細胞と集塊を形成する B 細胞において高発現が示された。
4. RA 患者の活動期のリウマトイド因子抗体価を -169C/T のジェノタイプ別に評価したところ、疾患感受性アレル数で有意に回帰された ($R^2 = 0.049$, $P = 0.0065$)。さら

に、この多型と HLA-DR 多型との関連を検討したところ、RA 感受性に関連する shared epitope を有するアレルのホモ・ジェノタイプ群で、疾患感受性アレル (-169C) の頻度が高いことが示された。

5. RA 患者・対照第 2 群を用いた関連解析では、FcRH3 多型の関連が追認された ($P = 0.041$)。さらに、FcRH3 多型と他の自己免疫性疾患感受性との関連解析では、自己免疫性甲状腺炎および全身性エリテマトーデスとの関連が示された ($P = 0.0000042$, および $P = 0.025$)

以上、本論文は、FcRH3 遺伝子のプロモータ領域の機能性多型が、RA および複数の自己免疫性疾患の疾患感受性に関連していることを明らかにした。本研究は、これまで機能が未知であった FcRH3 遺伝子が、自己免疫性疾患の発症に関連していることを明らかにした最初の報告であり、自己免疫現象の解明に重要な貢献をなすものと思われ、学位の授与に値するものと考えられる。