

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目

関節リウマチを中心とした自己免疫疾患関連遺伝子多型とその人種差

指導教官 山本 一彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月 入学

医学博士課程

内科学アレルギーリウマチ学専攻

氏名 森 美賀子

以下要旨

<目的> 関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) は全世界で0.5-1%の罹患率を持つ、自己免疫性炎症性疾患である。RA の正確な病因は未だ究明されていないが、多くの遺伝的・環境的要因が絡んでいると考えられている。遺伝的要因として広く認知されているのは、第6染色体の human leukocyte antigen (*HLA*) *DR* 遺伝子であり、RA 関連遺伝子として複数集団において繰り返し関連が確認されている。非 HLA 領域遺伝子は、遺伝学的解析方法を用いて、RA では主に Caucasian においては、Cytotoxic T lymphocyte-associated 4 (*CTLA4*), MHC class II transactivator (*MHC2TA*), Programmed cell death 1 (*PDCD-1*), Protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 22 (*PTPN22*), Tumor necrosis factor α (*TNF\alpha*), Tumor necrosis factor receptor 2 (*TNFR2*), 日本人においては peptidylarginine deiminase type 4 (*PADI4*), solute carrier family 22 A4 (*SLC22A4*), Fc receptor-like 3 (*FCRL3*) といった多くの疾患感受

性遺伝子・感受性多型が明らかとなった。しかし、これらは必ずしも複数集団での検討がなされていない、あるいは集団ごとに感受性の有無が異なるという結果がみられている。従って、我々が報告した日本人における RA 関連遺伝子多型について、他集団検体にて検討を行ない、Caucasian にて報告されている感受性遺伝子多型は日本人の患者・健常人検体を用いて検討した。これにより RA 感受性多型の人種・民族差を把握することが今回の研究の目的である。

<方法> 対象は 1013 名の RA 罹患者 (女性 84.3%; 平均年齢 60.20 (±12.26) 歳, Rheumatoid Factor 85.2% 陽性), 及び 752 名の RA 非罹患者。Caucasian・African American の検体は, Human variation panels (Coriell Cell Repositories 社) より各 94 検体を用いた。NCBI の PubMed データベース, 'rheumatoid arthritis', 'single nucleotide polymorphism' で検索し, このなかでケース・コントロール関連解析にて Caucasian の RA 患者に有意に関連があると報告されている 6 遺伝子 6SNPs を選出した。これに, 理化学研究所遺伝子多型センター関節リウマチ関連遺伝子研究チームにより, 日本人を対象として既に報告した 3 遺伝子を加えた。SNPs のタイピングは TaqMan アッセイ (Applied Biosystems 社) により行った。

まず, 日本人における RA 関連遺伝子の, 日本人, Caucasian, African American での比較を行った。次に Caucasian で RA の関連遺伝子として報告されている遺伝子の SNPs について日本人検体をタイピングしケース・コントロール解析を行った。さらに性別・HLADR による層別化検定を行った。また, RA 発症に対する性別・各 SNPs のロジスティック回帰分析を行った。

今回対象とした 9 遺伝子について, 2006 年 9 月 30 日までに web 上に発表され

た RA に関するケース・コントロール研究の論文を対象に、それぞれ関連の有無、著者、発表年、国、研究対象人数をまとめた。

<結果・考察> *PADI4* では、各 SNP のアレル頻度は 3 集団とも有意な差はなかった。遺伝学的距離を示す F_{st} も低値であった。*SLC22A4*, *FCRL3* は、集団間の有意差がみられ、 F_{st} も比較的高値であった。集団間の F_{st} の差異は、遺伝子と地理的な環境、民族特異的な環境の相互作用を示しているといえよう。

日本人 RA 患者・コントロールの関連解析で、いずれの遺伝子・SNPs についても有意差は得られなかった。さらに、男女で分類しケース・コントロール解析をおこなったが有意差は認められなかった。非 HLA-RA 関連遺伝子の *HLADRB* 血清型の分類による群間のアレル頻度の有意差は認められなかった。RA 発症に対する性別・各 SNP のロジスティック回帰分析は、RA 発症の有無を従属変数、性別および RA 関連遺伝子・SNPs を独立変数として分析を行った。性別（女性）は Odds 比 2.15 (1.92-2.41) と RA 発症への影響を認めた。Caucasian で報告された RA 関連 SNPs については、有意な結果を得られなかった。日本人で報告された 3 遺伝子 (*PADI4*, *SLC22A4*, *FCRL3*) については、従来の報告を裏付けるように有意な odds 比を得た。既報のケース・コントロール解析による RA 関連遺伝子の報告のまとめでは、*PDCD-1* を除く 8 遺伝子で、RA との関連あり・なしのいずれの報告もみられた。*PADI4*, *FCRL3* は日本人を対象とした RA 関連遺伝子研究にて報告された遺伝子であるが、それぞれ第一報とは異なる日本人検体により追認されており、*PADI4* においては韓国人においても関連ありとする報告がなされており、日本人・アジア人での RA 関連遺伝子として信頼が高いものと思われる。同じく日本人で RA 関連遺伝子として報告され

た *SLC22A4* は、日本人で追認されていない。複数集団民族・同一民族内で結果の乖離がみられた場合、これはすぐに疾患関連遺伝子を否定する根拠とはならない。これについては、以下の点を考慮すべきであると考えられる。一つは、異なる人種・民族において、RA の発症率は同程度であっても、個々の疾患関連遺伝子の寄与度が異なる可能性があるということである。二つ目は、疾患関連遺伝子の寄与度が集団間で保たれていたとしても、それを担う遺伝子多型が一致している必要はないという点である。次に統計学的な考慮も必要である。集団間で疾患感受性 SNP のアレル頻度が異なり、低いアレル頻度を持つ場合は、十分な検出力を持つサンプルサイズにより検討する必要がある。このほかにも、統計学的に各種のバイアスを考慮する必要がある。また、メタアナリシスの必要性があげられる。

<まとめ> 近年報告されている RA 関連遺伝子につき、集団差を検討した。人種や民族により疾患関連遺伝子／多型が共通のものもあれば、異なる場合も有ると思われた。このため、今後人種・民族を考慮した疾患関連遺伝子・多型研究が重要であると考えられた。さらに疾患関連遺伝子の機能解析を合わせて行い、遺伝的要因の全貌を明らかにしていく必要がある。