

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : 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・環境的要因が発症に絡んでいると考えられている。近年 RA 関連遺伝子として広く認知されている human leukocyte antigen (HLA) class II 遺伝子に加え、多くの非 HLA 領域遺伝子が RA 関連遺伝子として報告されるようになった。しかし、今日の RA 関連遺伝子の研究は、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。本研究は、集団差を把握するために複数集団において RA 関連遺伝子を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 日本人において RA 関連遺伝子と報告された 3 遺伝子 Peptidylarginine deiminase type 4 (*PADI4*), Solute carrier family 22 A4 (*SLC22A4*), Fc receptor-like 3 (*FCRL3*)につき、Caucasian, African American の検体を用いて感受性多型のアレル頻度や Fst を検討した。その結果、*SLC22A4*, *FCRL3* では、集団ごとにアレル頻度に有意差を認め、Fst も高値であった。これに対して、*PADI4* はアレル頻度に有意差なく、Fst も低値であった。*PADI4* は、人種を超えた RA 関連遺伝子である可能性があることが示唆された。

2. 次に、Caucasian で報告された RA 関連遺伝子 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 α*), Tumor necrosis factor receptor 2 (*TNFR2*) につき、日本人の RA 患者、健常人の検体を用いてタイピングし、ケース・コントロール関連解析を行った。その結果これらの 6 遺伝子/SNP は、日本人において有意差はなく、Caucasian での報告を追認できなかった。

また、Caucasian において確実な RA 関連遺伝子とされている *PTPN22* の SNP (R620W) は、日本人では多型でなかった。*PDCD-1* についても同様に、Caucasian での感受性多型 PD-1.3A は、日本人では多型でないという明らかな民族差を認めた。

3. 2 の対象を性別により層別化し、ケース・コントロール関連解析を行った。層別化解析も有意差はなかった。

4. 主な RA 関連遺伝子として HLADR1, DR4 が知られているため、2 の日本人 RA 患者群について HLADR の血清型で層別化した解析を行った。HLADR4

陽性群と陰性群間での比較と HLADR4 もしくは DR1 陽性群と非 DR4/ 非 DR1 群間での比較を行った。いずれの比較においても、HLA 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。

5. 性別と各 SNP について RA 発症に対するロジスティック回帰分析を行った。性別（女性）の OR が 2.15 (1.92-2.41) であり、RA 患者が女性に多いことを裏付ける結果であった。Caucasian で報告された 6 遺伝子では、有意な結果は得られなかった。日本人で報告された 3 遺伝子については、従来報告を裏付けるように有意な odds 比を得た。

6. RA 関連遺伝子の 9 遺伝子につき既報をまとめた。PDCD-1 を除く遺伝子については、複数集団・同一民族内で結果の乖離がみられた。しかし、結果が乖離することは、ただちにその疾患関連遺伝子を否定する根拠となるわけではない。これについては、以下の点を考慮すべきである。個々の疾患関連遺伝子の寄与度が異なる可能性がある。あるいは、疾患関連遺伝子の寄与度が民族間で保たれていたとしても、それを担う遺伝子多型が異なる可能性があるという点がある。次に統計学的な考慮もおこない、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。ただし、サンプル数が少ない報告については、その結果を鵜呑みにはできないが、メタアナリシス解析の対象としては必要な情報になるといえる。また、各種のバイアスを考慮する必要があるのは当然であるが、遺伝子によっては疾患発症に対してではなく重症度に関連する場合があるため、疾患の stage によるバイアスを防ぐように考慮したサンプリングが重要となる。

以上、本論文は疾患関連遺伝子研究において、集団に共通する関連遺伝子があれば、集団ごとに関連遺伝子・多型が異なる可能性もあることから、人種・民族を考慮した研究の必要性を述べている。今後の疾患関連遺伝子の人種・民族差解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。