

審査の結果の要旨

氏名 島根謙一

本研究は、代表的な全身性自己免疫疾患である関節リウマチ (RA) と全身性エリテマトーデス (SLE) に共通する疾患感受性遺伝子の探索を目的とし、コーカシアンで有力な SLE 感受性遺伝子として同定された *IRF5* (interferon regulatory factor 5) 遺伝子について日本人 RA のケース・コントロール関連解析を行ったものである。これより、下記の結果を得ている。

1. 日本人 RA について 2 セット (第 1 群と第 2 群) のケース・コントロール関連解析を行った。*IRF5* 遺伝子領域から、14 の SNPs と CGGGG の繰り返し配列の多型 (繰り返し数は 3 または 4) についてジェノタイピングした。その結果、プロモーター領域に存在する rs729302 のみが第 1 群と第 2 群の両方のケース・コントロール関連解析で RA 感受性と有意に関連することが確認された (第 1 群, OR 1.21 [95%CI 1.03-1.43], P=0.021; 第 2 群, OR 1.22 [95%CI 1.06-1.40], P=0.0051)。そのメタアナリシスの結果では、多重検定の補正後でも有意な関連を認めた (OR 1.22 [95%CI 1.09-1.35], 補正後 P=0.0045)。
2. RA 患者の遺伝的背景や病態の違いにおいて、*IRF5* 遺伝子多型が果たす役割を評価するため、RA の最大の遺伝要因である *HLA-DRB1* 多型である shared epitope (SE) アレル、および関節破壊の重症化との関連が示唆されている自己抗体である抗 CCP 抗体 (抗環状シトルリン化ペプチド抗体) の有無によって患者を層別化し、解析を行った。その結果、SE 陽性患者に比べ SE 陰性患者で rs729302 は RA 発症に強く寄与することがわかった (SE 陰性 RA 患者, OR 1.50 [95%CI 1.17-1.92], P=0.0013; SE 陽性 RA 患者, OR 1.11, [95%CI 0.93-1.33], P=0.24)。また、SE 陽性患者と SE 陰性患者の 2 群間でアレル頻度比較を行った結果、有意差を認めた (P=0.022)。さらに、RA 患者について抗 CCP 抗体の有無で層別化解析を行った結果、SE での層別化ほど明らかではないものの、同様の傾向を認めた。(抗 CCP 抗体陰性 RA 患者, OR 1.35 [95%CI 1.04-1.75], P=0.024; 抗 CCP 抗体陽性 RA 患者, OR 1.20, [95%CI 1.04-1.38], P=0.015)。
3. *IRF5* の発現量や選択的スプライシング (exon1) に関係する機能性多型を明らかにし、これらの多型の *IRF5* の RA 感受性への影響を検討するため、日本人由来不死化 B 細胞 41 株を用いて、定量的 PCR とジェノタイピング結果の間の相関を評価した。その結果、*IRF5* による日本人での RA 感受性は、*IRF5* 発現量や選択的スプライシングに関与する機能性多型のみで説明することは困難であり、未知の機能性多型が RA 感受性に寄与している可能性が考えられた。

以上、本論文は *IRF5* プロモーター領域にある SNP (rs729302) で2つの独立した ケース・コントロールセットで RA 感受性との関連を確認した。本研究を通じて、*STAT4* と同様に、*IRF5* は人種を超えた SLE と RA 共通の感受性遺伝子であると考えられる ようになったことから、本研究は自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子研究に重要な知見をも たらすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。