

審査の結果の要旨

氏名 岡田 随象

本研究は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) の疾患感受性および病態形成に関与する遺伝因子を明らかにするため、遺伝統計解析を通じて遺伝因子の探索を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. RA の遺伝因子の中で中心的な役割を果たしている、ヒトゲノムの 6 番染色体短腕上 (6p21) の HLA (human leukocyte antigen) 領域を対象に、RA に高い特異性を有する自己抗体である、抗シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody) の陽転化リスク因子の探索を行った。1,389 名の RA 患者群を対象とした関連解析を通じて、特定の *HLA-DRB1* アレルおよび HLA 領域内一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) が、抗 CCP 抗体陽転化リスクを有することを示した。

2. HLA 領域内における抗 CCP 抗体陽転化リスクを代表する SNP の組み合わせをステップワイズロジスティック回帰を用いて選択し、EM (expectation-maximization) アルゴリズムに基づく尤度比検定を用いたハプロタイプ解析を行った。選択された SNP で構成される HLA 領域内 SNP ハプロタイプが、*HLA-DRB1* アレルとは独立して抗 CCP 抗体陽転化リスクを有することを示した。同定された SNP ハプロタイプが HLA 遺伝子アレルとの連鎖不平衡関係を有さないことから、HLA 遺伝子以外の HLA 領域内遺伝子が抗 CCP 抗体陽転化リスクに独立して寄与していることが示唆された。

3. HLA 領域以外の遺伝子領域における RA 感受性遺伝子の探索を目的として、RA 患者 2,303 名とコントロール検体 3,380 名を対象としたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) を行った。Quality Control の適用後得られた、393,217 SNP のジェノタイプデータを対象にケースコントロール関連解析を行った結果、ゲノムワイド水準 ($P < 5.0 \times 10^{-8}$) を満たす関連を、6 番染色体短腕上の HLA 領域 (6p21) および 6 番染色体長腕上 (6q27) に認めた。6q27 における RA 感受性の同定は新規の報告であった。

4. 6q27 における最小 P 値は *CCR6* (C-C chemokine receptor type 6) 遺伝子領域内に位置する SNP : rs3093024 において認められた (odds ratio; OR = 1.27, 95% confidence interval; 95%CI 1.18-1.37, $P = 4.9 \times 10^{-10}$)。Rs3093024 における関連は、RA 患者 4,768 名、コントロー

ル検体 17,359 名で構成される 2 群の RA ケースコントロールコホートにおいても追認された (OR = 1.16, 95%CI 1.11-1.22, $P = 6.3 \times 10^{-9}$ および OR = 1.18, 95%CI 1.06-1.32, $P = 0.0031$)。ゲノムワイド関連解析および追認解析を統合した結果は、OR = 1.19, 95%CI 1.15-1.24, $P = 7.7 \times 10^{-19}$ であった。

以上、本論文は HLA 領域におけるハプロタイプ解析により、特定の SNP ハプロタイプが *HLA-DRB1* アレルと独立した抗 CCP 抗体陽転化リスクを有することを示した。また、ゲノムワイド関連解析により、*CCR6* 遺伝子上の SNP が RA 感受性に寄与することを示した。本研究は RA の疾患感受性および病態形成に関与する遺伝因子の解明に重要な貢献をなすとともに、遺伝因子の探索における遺伝統計解析の重要性を示すと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。