

が有意なアレル頻度差を検出するのに十分でなかった可能性は考えられるが、単独 SNP のみでなく候補遺伝子群における分子間相互作用を考慮したパスウェイ解析についても検討している。

#### E. 結論

ILD 合併 RA 99 例と ILD 非合併 RA 77 例の 2 群間において、TGFβ 関連 126 遺伝子に存在する SNPs のうち 1078 SNPs でのアレル頻度差を検討し、単独 SNP として有意な頻度差を有するものは認められなかった。

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto, K. & Yamada, R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 357, 1250-1251 (2007).
2. Yamada, R. & Yamamoto, K. Mechanisms

of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3, 644-50 (2007).

3. Suzuki, A., Yamada, R. & Yamamoto, K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108, 323-39 (2007).
4. Ryo Yamada, F.Matsuda. A novel method to express SNP-based genetic heterogeneity,  $\Psi$ , and its use to measure linkage disequilibrium for multiple SNPs,  $D_g$ , and to estimate absolute maximum of haplotype frequency. *Genetic Epidemiology* 31, 709-726 (2007).

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1. 患者背景

	ILD 群	非ILD 群	p 値
N	95	77	
男性/女性	31/64	14/63	•0.03
年齢	68.1±8.05	62.4±10.8	••0.0001
罹患年数	14.7±12.5	18.1±13.0	••0.087
Stage	2.389±1.511	2.636±1.307	•••0.364
Class	1.758±1.049	1.831±1.031	•••0.796

\* $\chi^2$  検定, \*\*t 検定, \*\*\*U 検定

表 2. TGF $\beta$  関連遺伝子内の SNP における群間アレル頻度差上位 100SNP (rsID は省略)

Gene name	Gene id	p-value	Gene name	Gene id	p-value	Gene name	Gene id	p-value	Gene name	Gene id	p-value
COL4A2	1284	0.00017066	COL4A2	1284	0.029274847	LTBP1	4052	0.063072446	MAP3K1	4214	0.088002437
COL4A2	1284	0.000592209	TGFBR3	7049	0.029275883	PRKCA	5578	0.063186114	CUL1	8454	0.088468283
COL4A2	1284	0.000874378	PRKCH	5583	0.029332103	COL4A2	1284	0.0639923	PRKCD	5580	0.089289216
COL4A2	1284	0.004338535	ACVRL1	94	0.030106488	PRKCA	5578	0.065401412	COL4A4	1286	0.09003183
COL4A2	1284	0.005656482	TGFBR2	7048	0.031988414	FOS	2353	0.067187054	RUNX1	861	0.091297702
COL4A2	1284	0.006308989	RUNX1	861	0.032326089	SMAD3	4088	0.070010376	FN1	2335	0.091812751
SMAD3	4088	0.006389928	MAP3K1	4214	0.032758232	LTBP1	4052	0.070297179	FN1	2335	0.091812751
LTBP1	4052	0.006485369	PRKCA	5578	0.034030829	PRKCC	5588	0.070306549	FN1	2335	0.091812751
PLG	5340	0.007071578	PDGFB	5155	0.035048596	COL4A4	1286	0.070649918	TGFBR3	7049	0.092059279
SMAD3	4088	0.007977793	RUNX1	861	0.037361864	PRKCA	5578	0.076306764	THBS1	7057	0.09392947
PLG	5340	0.010404245	COL4A3	1285	0.037654838	SMAD6	4091	0.076723426	COL4A1	1282	0.094571289
COL4A1	1282	0.010700594	PRKCA	5578	0.038907447	PRKCH	5583	0.077915485	MAPK1	5594	0.09509707
SMAD3	4088	0.011131196	RUNX1	861	0.046180234	CUL1	8454	0.078753535	COL4A3	1285	0.096455967
COL4A2	1284	0.011166609	SMAD3	4088	0.046978721	COL4A1	1282	0.078810357	ITGA3	3675	0.097439057
SMAD6	4091	0.014277897	SMAD2	4087	0.047697365	TITF1	7080	0.079177327	TIMP3	7078	0.100956516
MMP12	4321	0.015097845	COL4A1	1282	0.048593106	COL3A1	1281	0.079825446	ROCK1	6093	0.105712166
PRKCB1	5579	0.016069806	RUNX1	861	0.049034015	PRKCA	5578	0.079837056	ROCK1	6093	0.105712166
PRKCH	5583	0.020005694	SMAD7	4092	0.050775646	COL4A3	1285	0.079837056	TIMP2	7077	0.106370646
IL2RB	3560	0.022383289	SMAD7	4092	0.050775646	COL4A3	1285	0.079837056	IL2RB	3560	0.107711605
PLG	5340	0.022563962	PRKCA	5578	0.052408093	COL4A4	1286	0.080315385	LTBP1	4052	0.10856098
TNFRSF1B	7133	0.022851785	SMAD2	4087	0.053161146	SMAD3	4088	0.084315047	ITGB1	3688	0.109868635
SMAD2	4087	0.023170057	COL4A1	1282	0.053859484	FGF7	2252	0.084873266	COL4A1	1282	0.113419285
CREBBP	1387	0.025583127	MAP3K1	4214	0.056477509	COL4A4	1286	0.085038941	TIMP3	7078	0.113675728
PRKCA	5578	0.028515016	COL4A3	1285	0.059808735	TGFBR3	7049	0.086936519	SMAD6	4091	0.115252864