

## 関節リウマチ患者における関節破壊と身体機能障害進行の危険因子の同定に関する研究

研究分担者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
研究協力者	猪狩 勝則	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授
	吉田 進二	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教

### 研究要旨

関節リウマチにおける関節破壊は結果として身体機能障害をもたらし、日常生活動作を障害することで生活の質を低下させる。関節破壊と身体機能障害進行に関連する危険因子の同定は、関節リウマチ治療における関節破壊ゼロを目指す治療指針の確立において重要な意義を持つ。IORRA コホートには 5000 名超の関節リウマチ患者が登録されており、DNA を収集し得た約 2000 名の内、発症 5 年時の両手正面 X 線写真を Sharp/van der Heijde スコア(SHS)によりスコアリングした 865 名のサブコホートも有する。これらのデータを用いて既知の予後不良因子や既報の疾患感受性遺伝子と関節破壊関連遺伝子との関連を検討したところ、若年発症・女性・抗 CCP 抗体陽性・HLA-DRB1・PADI4 遺伝子が関節破壊進行の危険因子であり、高齢・女性・長い罹病期間が身体機能障害進行の危険因子であることが明らかになった。

### A. 研究目的

関節リウマチの治療薬および治療戦略の著しい進歩により、進行性の関節破壊の阻止が可能となっはきていますが、現状では治療強化前に関節破壊が進行し、不可逆的な変形による高度な身体機能障害を呈する患者も存在する。本研究の目的は関節破壊と身体機能障害に関連する危険因子を同定することである。

### B. 研究方法

本研究は東京女子医科大学で実施中の IORRA コホート研究の一貫として実施した。

#### 関節破壊

関節破壊の評価には SHS (Sharp/van der Heijde score)を用い、発症 5 年目の両手正面 X 線写真が得られた 865 名の関節リウマチ患者を対象とした。疾患感受性遺伝子 13 種類 (HLA-DRB1、PADI4、TNFAIP3、CCR6、B3GNT2、ANXA3、CSF2、CD83、NFKBIE、ARID5B、

PDE2A-ARAP1、PLD4、PTPN2)と欧米で関節破壊との関連が報告された 6 か所の遺伝子座 (IL-15、GZMB、IL2RA、Dkk-1、Sost、MMP-9)より 11 個の一塩基多型 (SNP) を選択し、ゲノタイピングを施行した。統計学的解析では発症 5 年目の両手 SHS を従属変数とした。まず非遺伝因子として既知の予後不良因子を独立変数とした重回帰分析を行った。次に各 SNP におけるリスクアレルの個数を独立変数とし、既知の予後不良因子の内、関連が認められたものを調節因子として加えて重回帰分析を行った。

#### 身体機能障害

身体機能障害評価には J-HAQ (Japanese version of Health Assessment Questionnaire)を用い、2000 年から 2004 年に IORRA に登録され、ベースラインと登録 5 年後の J-HAQ が得られた 4408 名の関節リウマチ患者を対象とした。IORRA データベースより以下のデータを手し、独立変数として使用した:登録フェーズ、性別、年齢、罹病期

間、BMI、リウマトイド因子(定性)、DAS28(Disease Activity Score with 28-joint counts)。従属変数として登録5年後から登録時のJ-HAQを引いた J-HAQを使用し、調整因子として登録時のJ-HAQを加えて重回帰分析を行った。さらに得られたリスク因子に5年間の平均DAS28を加えた解析もサブ解析として行った。

(倫理面への配慮)

本研究で想定されている研究内容に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」など関連する指針などに基づいて妥当性を適切に判断している。また、東京女子医科大学遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会において承認を得た上で、インフォームドコンセントのもとに書面による同意を得て実施している。

### C. 研究結果

#### 関節破壊

非遺伝要因として年齢(若年発症)、性別(女性)、抗CCP抗体陽性が有意に関連していた。遺伝要因では疾患感受性遺伝子の内、HLA-DRB1とPADI4遺伝子が危険因子であることが明らかとなった。欧米で関節破壊との関連が報告された遺伝子座ではいずれのSNPにおいても有意な関連を認めなかった(表1、2)。

(表1) 関節破壊進行と関連する因子

	95%信頼区間	P
抗CCP抗体(陽性)	0.12 0.05-0.17	0.00056
性別(女性)	0.09 0.03-0.16	0.0059
発症年齢	-0.07 -0.14- -0.01	0.024
HLA-DRB1 SE	0.11 0.04-0.17	0.0021
PADI4 rs2240340	0.07 0.004-0.14	0.037

(表2) 各SNPの重回帰分析による解析結果

Gene	SNP	MAF (CEU)	P	
IL-15	rs6821171	0.30 (0.21)	-0.02	0.49
	rs1521761	0.15 (0.33)	-0.04	0.24

GZMB	rs8192916	0.45 (0.36)	-0.01	0.79
IL2RA	rs2104286	0.10 (0.25)	0.03	0.35
Dkk-1	rs1896368	0.42 (0.51)	0.04	0.26
	rs1896367	0.30 (0.37)	-0.06	0.07
	rs1528873	0.22 (0.42)	-0.04	0.22
Dkk-1	rs1528873	0.22 (0.42)	-0.01	0.85
& Sost	rs6503475	0.45 (0.43)		
	rs10762715	0.22 (0.37)	-0.02	0.55
	rs4792909	0.40 (0.39)		
	rs10762715	0.22 (0.37)	0.02	0.48
	rs6503475	0.45 (0.43)		
MMP-9	rs11908352	0.18 (0.26)	-0.00	0.91

#### 身体機能障害

最も強く関連していたのは長い罹病期間であり、次いで早いコホート登録時期、女性、高齢が危険因子であることが明らかとなった。(表3)。サブ解析の結果、5年間の平均DAS28に最も強い関連を認めた( $P < 2 \times 10^{-16}$ )。

(表3) 5年間のJ-HAQ進行と関連する因子

		P
IORRA登録フェーズ	-0.150	$< 2 \times 10^{-16}$
性別(女性)	0.091	$1.3 \times 10^{-8}$
年齢	0.082	$5.8 \times 10^{-7}$
罹病期間	0.176	$< 2 \times 10^{-16}$
BMI	0.005	0.74
リウマトイド因子(陽性)	0.026	0.11
登録時DAS28	-0.019	0.30

### D. 考察

本研究で関節破壊の危険因子として若年発症、女性、抗CCP抗体陽性、HLA-DRB1、PADI4遺伝子が同定された。これらを同定し得たことは関節リウマチ患者に対して治療法を選択する上で将来的な治療薬の選択などにおいて非常に有益な結果につながる可能性がある。しかしながら白人で報告された関連遺伝子においてはいずれも有意な

関連を認めなかった。遺伝子によっては作用方向も異なり、白人と日本人との間における遺伝的異質性の存在が示唆された。

身体機能障害については最近コホートに登録した患者で、罹病期間が短い若年男性患者は障害が進行しにくいことが明らかとなり、近年の治療薬および治療戦略の著しい進歩が機能障害進行抑制に関与している可能性が示唆された。また疾患活動性を低く抑えることで中期的な機能障害抑制が可能となることが示された。

## E. 結論

若年発症・女性・抗 CCP 抗体陽性・HLA-DRB1・PADI4 遺伝子が関節破壊進行の危険因子であり、高齢・女性・長い罹病期間が身体機能障害進行の危険因子である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop

M, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Nature. 2013 Dec 25.

- 2) Lack of association between IL-15 genetic variants and progression of joint destruction in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Ann Rheum Dis. 2013 Nov 22.
- 3) PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PLoS One. 2013;8(4):e61045.
- 4) Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Mod Rheumatol. 2013 Nov;23(6):1179-85.
- 5) Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- $\kappa$ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. Myouzen K, Kochi Y, Okada Y, Terao C, Suzuki A, Ikari K, Tsunoda T, Takahashi A, Kubo M, Taniguchi A, Matsuda F, Ohmura K, Momohara S, Mimori T, Yamanaka H, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PLoS Genet. 2012 Sep;8(9):e1002949.

- 6) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. PLoS One. 2012;7(7):e40067.
- 7) Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. Yamanaka H, Seto Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K, Taniguchi A, Momohara S. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):1-7.
- 8) Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. Nat Genet. 2012 Mar 25;44(5):511-6.
- 9) Solitary extranodal malignant lymphoma of the forearm in rheumatoid arthritis. Iwamoto T, Seto Y, Ikari K, Yamanaka H, Momohara S. Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):304.
- 10) Association of EMCN with susceptibility to rheumatoid arthritis in a Japanese population. Nishimoto K, Ikari K, Kaneko H, Tsukahara S, Kochi Y, Yamamoto K, Nakamura Y, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. J Rheumatol. 2011 Feb;38(2):221-8.
- 11) Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Furuya T, Hosoi T, Saito S, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Clin Rheumatol. 2011 Aug;30(8):1105-11.
- 12) Reparative radiological changes of a large joint after adalimumab for rheumatoid arthritis. Momohara S, Tanaka E, Iwamoto T, Ikari K, Yamanaka H. Clin Rheumatol. 2011 Apr;30(4):591-2.
- 13) Interleukin-18 promoter polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis: protective effect of the T allele and T/T genotype at rs360722. Sugiura T, Kawaguchi Y, Ikari K, Ichida H, Kawamoto M, Momohara S, Hara M, Yamanaka H. Mod Rheumatol. 2011 Aug;21(4):359-64.
- 14) Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Mod Rheumatol. 2011 Apr;21(2):122-33.
- 15) Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Yamagiwa K, Iijima S, Furuya T, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):51-6.

## 2. 学会発表

- 1) Lack of association between IL-15 genetic variants

and progression of joint destruction in Japanese rheumatoid arthritis patients. Yoshida S, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. The 14<sup>th</sup> Annual European Congress of Rheumatology, The European League Against Rheumatism 2013.

2) Genetic association on disease severity in rheumatoid arthritis: a validation study in Japanese patients. Yoshida S, Ikari K, Yano K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. The 77<sup>th</sup> American College of Rheumatology/Associations of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting 2013.

3) Analysis of factors associated with the Health Assessment Questionnaire score change in five years. Yoshida S, Ikari K, Shidara K, Ochi K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. The 76<sup>th</sup> American College of Rheumatology/Associations of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting 2012.

#### **H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)**

##### **1. 特許取得**

なし。

##### **2. 実用新案登録**

なし。

##### **3. その他**

なし。