

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
研究分担報告書

**関節リウマチの骨関節破壊進行関連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骨関節破壊進行関連因子の同定は、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。近年、欧米で白人を対象として行われたマルチコホート研究によって骨関節破壊進行に関連する遺伝子がいくつか報告されたが、日本人においても同様な関連が認められるかどうかは証明されていない。我々は IORRA コホート内で 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 名のサブコホートを有している。このデータを用いて候補遺伝子解析を行うことで、日本人関節リウマチ患者における骨関節破壊進行との関連を検討したが、いずれの SNP においても有意な関連を認めなかった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、進行性の骨関節破壊の阻止が可能となつてはきているが、現状では治療強化前に骨関節破壊が進行し、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。近年、欧米で白人を対象として行われたマルチコホート研究により骨関節破壊進行に関連する遺伝子がいくつか同定された。本研究の目的は日本人においても同様の関連が認められるかどうかを追認解析することで証明することである。

(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。遺伝統計学的解析では発症5年目の両手SHSを対数化して従属変数とし、各SNPにおけるリスクアレルの個数を独立変数とした(相互作用が報告されていたDkk-1とSostについてはリスクアレルの合計個数を独立変数とした)。更に我々のコホート研究で過去に骨関節破壊進行との関連が証明された発症年齢、性別、抗CCP抗体、発症年度を調節因子として加えて重回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

**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。骨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。これまでに欧米で報告された 6 ヶ所の遺伝子座

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。

rs4792909 0.40  
(0.39)

**C. 研究結果**

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)。

rs10762715 Add 0.22 0.02 0.48  
(0.37)  
rs6503475 0.45  
(0.43)

(表 1) IL-15、GZMB、IL2RA、Dkk-1、MMP-9 における各 SNP の重回帰分析による解析結果

Gene	SNP	Tested model	MAF (CEU)	P	
IL-15	rs6821171	Add	0.30	-0.02	0.49
		Rec	(0.21)	-0.03	0.37
	rs1521761	Add	0.15	-0.04	0.24
		Rec	(0.33)	0.02	0.63
GZMB	rs8192916	Add	0.45	-0.01	0.79
		Rec	(0.36)	-0.00	0.97
IL2RA	rs2104286	Add	0.10	0.03	0.35
		Rec	(0.25)	-0.00	0.99
Dkk-1	rs1896368	Add	0.42	0.04	0.26
		Rec	(0.51)	0.04	0.23
	rs1896367	Add	0.30	-0.06	0.07
		Rec	(0.37)	-0.04	0.20
	rs1528873	Add	0.22	-0.04	0.22
		Rec	(0.42)	-0.01	0.74
MMP-9	rs11908352	Add	0.18	-0.00	0.91
		Rec	(0.26)	0.01	0.79

**D. 考察**

関節リウマチにおいては多くの疾患感受性遺伝子が報告されているが、遺伝子の種類によっては人種差があることも証明されている。骨関節破壊に関連する遺伝子の報告は疾患感受性遺伝子と比べると少なく、未だに解明が十分ではない。今回、我々は白人で同定された遺伝子を候補とした解析を日本人で行ったが、いずれの遺伝子においても有意な関連を認めなかった。本研究の限界として発症 5 年目の両手正面 X 線写真におけるスコアを 5 年間の累積スコアとして代用しており、サンプル数も欧米で行われた研究と比較すると少ないため、検出力には限界があると考えられる。しかしながら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る。

**E. 結論**

白人で同定された骨関節破壊進行に関連する遺伝子はいずれも日本人では関連を認めなかった。骨関節破壊関連遺伝子については白人と日本人とでは遺伝的異質性が存在する可能性が高い。

(表 2) Dkk-1 と Sost の各 SNP の相互作用における重回帰分析による解析結果

Gene	SNP	Tested model	MAF (CEU)	P	
Dkk-1 & Sost	rs1528873	Add	0.22	-0.01	0.85
		Rec	(0.42)		
	rs6503475	Add	0.45		
	rs10762715	Add	0.22	-0.02	0.55
		Rec	(0.37)		

**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.

## 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.

## 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。