

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))
研究分担報告書

関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究

研究分担者 上阪 等 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授
研究協力者 川畑 仁人 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教
研究協力者 細矢 匡 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教

研究要旨

RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)にて CDK 遺伝子群が新たにリスク遺伝子として同定されたが、リスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与を明らかにすべく、本研究では CDK 遺伝子群に注目した。各種データベースを利用して RA risk SNP の特徴を解析することで、欧州で RA との関連が指摘されている CDK6 の SNP rs42041 の多型が本邦にも存在すること、rs42041 と新たに同定された RA risk SNP rs4272 が近傍に存在することを明らかにした。今後は、本学で実施した大規模臨床研究への参加患者からゲノム情報を取得し、本邦における RA の臨床像と RA risk SNP のジェノタイプとの関連を解析する。ゲノム情報から関節炎の自然経過や治療反応性の予測が可能となれば、個別化医療によって治療戦略を最適化しうると期待される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は患者ごとに重症度や進行度、治療反応性が多彩であるため、治療戦略の最適化が望まれる。昨年 RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)によって約 100 個の RA 関連遺伝子が同定された(Nature 2014)が、これらのリスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与は不明のままである。我々は細胞周期を制御する Cyclin dependent kinase(CDK)阻害薬が細胞増殖抑制を介して抗関節炎効果を発揮することを明らかにしており、新規抗リウマチ薬としての臨床応用を目指している。GWAS の解析から得られた RA 関連遺伝子には CDK ファミリーの 2,4,6 が含まれていたことから、CDK 遺伝子群のジェノタイプと RA の特徴的病態である滑膜増殖に関連があると推測され、この遺伝子群についての RA の臨床情報との比較を行うことを着想した。なお、CDK6 の SNP rs42041 と RA の関連については既報がある(Nat Genet 2008)。この SNP と RA 患者の臨床像との関連については、3 つの欧州のコホートで、shared epitope(SE)である HLA-DRB1 陰性、Anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA)陽性のサブグループで risk allele 保有率

が優位に高かったという報告(Arthritis Res Ther 2014)と、オランダの早期 RA 患者のコホートで risk allele 保有者の骨破壊の進行が速かったという報告(Arthritis Rheum 2009)があるが、本邦における検討はされていない。

B. 研究方法

rs42041 に関連した報告はすべて欧州のコホートに基づいた解析である。また、新たに RA risk SNP として同定された rs773125(CDK2), rs1633360(CDK4), rs4272(CDK6) は人種横断的な解析に基づいているが、本邦存在する多型であるかは不明である。これらの SNP の本邦における頻度を Hapmap project のデータベースで検討し、NCBI dbSNP にて各 SNP の特徴を検討する。

また、本学で実施した 2 つの大規模臨床研究(REAL, CORRECT)のデータベースからは発症時の疾患活動性や骨破壊の程度、関節炎の治療反応性などを知ることが可能である。今後新たな臨床試験実施計画を立案し、登録患者からゲノム情報を取得して、両者を連結可能な状態とする。各 SNP の Quantitative trait locus(QTL)解析を行い、ジェノタイプごとの骨破壊の速さや疾患活動性、治

療反応性、副作用の発現率などの臨床情報との対応を次年度以降に解析していく。

(倫理面への配慮)

本研究の実施計画書を東京医科歯科大学倫理審査委員会に提出するが、その際にヘルシンキ宣言(2013年10月、第64回WMAフォルタレザ総会)の趣旨、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を尊重した実施計画書を作成する。また、患者への十分なインフォームドコンセントを得て検体を採取し、個人情報の取り扱いに注意して行う。

C. 研究結果

本邦における rs42041 と rs4272 の risk allele の頻度は、それぞれ 1.2%、9.3%であり、いずれも本邦にも存在する多型であった。その他の SNP については本邦における頻度の情報を得ることはできなかった。NCBI dbSNP での検討では rs42041 は CDK6 の最終 intron 領域に存在し、rs4272 は 3' UTR に存在することが明らかとなった。両者は極めて近接しており、連鎖不平衡の関係にある可能性が示唆された。また rs773125 と rs1633360 はそれぞれ SUOX, OP9 のイントロン領域に存在し、CDK はその近傍の遺伝子であった。

D. 考察

rs4272 は 3' UTR の SNP であるため、CDK6 の mRNA の安定性に影響している可能性があり、CDK 分子の機能への影響を明らかにするために In vitro での検討が有用と思われた。

近傍に存在する rs42041 と rs4272 が連鎖不平衡の関係にあれば、rs42041 に関する既報の情報が rs4272 の risk allele 保有者の臨床像に包括される可能性もあり、ハプロタイプ解析が必要である。

既報における SE 陰性、ACPA 陽性のサブグループで CDK6 の risk allele の保有率が高いという結果は、SE 非保有患者がシトルリン化ペプチドに対する免疫応答を獲得する際の細胞増殖応答に CDK6 の多型が影響する可能性が示唆される。その影響を明らかにすることによって、

SE とは異なる新たな ACPA 産生のメカニズムが明らかになると期待され、さらなる検討が必要である。

E. 結論

欧米のコホートにおいて CDK6 の多型は RA の発症と病態形成にも関与していることが知られていたが、この多型が本邦にも存在することを明らかにした。遺伝学的な背景が異なる本邦においても RA の臨床像について同様の傾向が観察されることを明らかにする必要があり、また CDK2,4 の risk SNP についても臨床像との比較を行う。

RA のリスク遺伝子は関節破壊のスピードや全身性の炎症の程度に関与していると推測される。関節炎の自然経過の予測ができれば適切な治療強度の選択が可能となり、治療薬への反応が予測できればより有効率の高い治療を優先的に選択することが可能となる。将来的には患者のゲノム情報を得ることで治療戦略の最適化を実現しうると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritis effects without increase of immune suppression. Ann Rheum Dis, Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2014-205566

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

特になし