

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第 4633 号	氏名	鈴木 拓
論文審査担当者	主査 整形外科 戸山 芳昭		
	ゲノム医学 小崎 健次郎	内科学 竹内 勤	
	病理学 岡田 保典		
学力確認担当者	岡野 栄之	審査委員長	小崎 健次郎
		試問日	平成25年 7月29日

(論文審査の要旨)

論文題名：*PADI4* and HLA-DRB1 Are Genetic Risks for Radiographic Progression in RA Patients, Independent of ACPA Status: Results from the IORRA Cohort Study
(*PADI4*, HLA-DRB1は抗CCP抗体と独立した関節リウマチにおける骨破壊リスク遺伝子である)

先行研究により日本人関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) 患者の多施設における Genome-wide association study (GWAS) のメタ解析にて13個の疾患感受性遺伝子を報告したが、本研究ではこれら遺伝子の関節破壊への関与を検討した。RA患者2068名のうち、865名のRA発症5年目の両手単純X線を読影し、Sharp/ van der Heijde score (SHS) によるスコアリングを行い、骨関節破壊の指標とした。GWASのメタ解析にて報告された既知の4遺伝子 (HLA-DRB1, *PADI4*, *TNFAIP3*, *CCR6*) と新たに同定された9遺伝子 (*B3GNT2*, *ANXA3*, *CSF2*, *CD83*, *NFKBIE*, *ARID5B*, *PDE2A-ARAP1*, *PLD4*, *PTPN2*) の多型を解析した。リスクアレルに加えて、抗CCP抗体、リウマトイド因子、喫煙歴、性別、発症年齢を説明変数とし、SHSを目的変数とした重回帰分析を行った。抗CCP抗体陽性、女性、若年発症、HLA-DRB1, *PADI4* (4型ペプチジルアルギニンデイミナーゼ rs2240340のG/A多型Aアレル) の5因子が骨破壊リスク因子として同定された。またリスク因子を複数保持している患者の骨関節破壊は、相加的により進行していた。

審査では、まず発症時のX線の評価の必要性についての質問がなされた。発症時にはカルテ記載を十分調査した上で、骨関節破壊は発症していないと仮定した上で、発症5年時におけるSHSを5年間の骨関節破壊の進行量とみなしたと回答された。次いでRA患者における投薬歴が骨関節破壊に与える影響について質問がなされた。本研究での対象中には発症5年以内に骨関節破壊を生物学的製剤使用患者は存在せず、ほぼ関節破壊は自然経過を辿ったものと考えられた。生物学的製剤以外の投薬においては個人差が大きく、投薬歴に関する評価がなされていない点が本研究の限界と考えられ、今後、検討が必要であるとの回答がなされた。さらに*PADI4*がどれほど骨関節破壊に寄与しているかという質問に対して、疾患感受性においてはHLA以外の領域は単独での寄与が小さいことから、*PADI4*も単独では骨破壊の寄与度は小さく、複数の予後不良因子を保持することで関節破壊の寄与は大きくなると考えられると回答された。

以上のように本研究では、*PADI4*の骨関節破壊に対する寄与度やrs2240340多型の機能解析など、さらに検討されるべき点を残しているものの、HLA-DRB1と*PADI4*がRAの疾患感受性のみならず、骨関節破壊に関与するリスク因子であることを示した点で有意義と評価された。