

主 論 文 要 旨

報告番号

甲 (乙) 第 **4633**

号

氏 名

鈴 木 拓

主 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)

(内 容 の 要 旨)

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) において、これまでに疾患感受性遺伝子は多数報告されている。近年、日本人RA患者の多施設におけるGWAS (Genome wide association study) のメタ解析にて13個の疾患感受性遺伝子が報告された。一方、これらの遺伝子の中でHLA-DRB1以外は骨関節破壊における寄与は不明である。本研究の目的は、これらの遺伝子が日本人RA患者における骨破壊への関与を検討することである。

大規模RAコホート研究であるIORRA (Institute of Rheumatology RA cohort) のDNAサンプルが入手可能であった2068名のうち、RA発症5年目の両手の単純X線を865名収集した。これらの単純X線を読影し、SHS (Sharp/van der Heijde score) によるスコアリングを行い骨破壊の指標とした。

対象遺伝子はGWASのメタ解析にて報告された既知の4つの遺伝子、HLA-DRB1, *PADI4*, *TNFAIP3* と新たに同定された9つの遺伝子、*CCR6*, *B3GNT2*, *ANXA3*, *CSF2*, *CD83*, *NFKBIE*, *ARID5B*, *PDE2A-ARAP1*, *PLD4*, *PTPN2*とした。

遺伝子以外の要素としてIORRAのデータベース、カルテ情報を調査し、865名の抗CCP抗体 (anti-citrullinated peptide antibody : ACPA)、リウマチ因子 (rheumatoid factor : RF)、喫煙歴、性別、RA発症年齢につき検討した。統計学的解析は非遺伝要因と遺伝要因に関して骨破壊の寄与を単回帰分析を用いて調査した。単回帰分析において有意差を得られた因子を重回帰分析における候補因子とした。遺伝子においては過去の報告に基づいたrisk alleleを説明変数とし、発症5年時の両手単純X線のSharp/van der Heijde scoreを目的変数とした重回帰分析を行った。単回帰分析の結果、ACPA陽性、RF陽性、女性、若年発症、HLA-DRB1, *PADI4*の6つの因子が骨破壊危険因子と最初の候補として同定された。重回帰分析の結果、これら6つの因子のうち、RF以外は独立した骨破壊因子として同定された。リスク因子を保持している患者の骨破壊はより重症化していた。SHSが100を超える骨破壊が進んだ患者は全て女性で、HLA-DRB1, *PADI4*のリスクアレルを保持していた。

本研究の結果により、これらのリスク因子を要する患者が早期の集学的治療を受けることでRAの自然経過を改善される一助となる可能性が示唆された。