

審査の結果の要旨

氏名 豊岡 理人

本研究は関節リウマチ患者に併発する間質性肺病変(Interstitial Lung Disorder in Rheumatoid Arthritis: RA-ILD)の疾患感受性遺伝子同定を目的とし、関節リウマチ患者のうち間質性肺病変併発の 169 例および非併発の 298 例の血液より抽出した DNA を用い、約 60 万の SNP(Single Nucleotide Polymorphism:一塩基多型)における genotype が得られるプラットフォームを使用したゲノムワイド関連解析(Genome-Wide Association Study: GWAS)を実施し、以下の結果を得ている。

1. 得られた SNP の genotype を元に 5 つのモデル (allelic, dominant, recessive, genotypic および Cochran-Armitage trend test) において関連解析を実施し、いずれかのモデルにおいて 5×10^{-6} 以下の p 値を示す領域が 8 領域(5q35.2, 6q21.32, 7p14.3, 12q23.3, 12q24.11, 19q13.11, 19q13.12, 22q13.1)検知された。
2. 8 領域中、 p 値が 1×10^{-6} 以下の領域および遺伝子領域内に存在する SNP を候補領域とし、その領域に対し、より高密度の reference data を用いることで使用したプラットフォーム以外の領域の関連解析も可能となる imputation 解析、SNP 近傍の遺伝子発現との関連を解析する cis-eQTL 解析を用い、より詳細の解析を実施した。また、ENCODE プロジェクトのデータベースを用い SNP 周辺のヒストン修飾の状態を確認した。これより 19q13.11 で検知された SNP 周辺はプロモーター領域特有のヒストン修飾を持ち、DNase に対して hypersensitivity を示す領域であることが確認され、遺伝子発現に対し制御性機能を持つ可能性が示唆された。
3. 関節リウマチは自己免疫疾患であり *HLA-DRB1* はその疾患発症と強い関連が報告されている。一方、*HLA-DRB1*04* は RA-ILD とも関連することが報告されている。*HLA-DRB1*04* 以外の遺伝的要因を探索するため、*HLA-DRB1*04* アリルの有無で関節リウマチ患者における間質性肺病変併発例と非併発例を層別化し関連解析を実施した。*HLA-DRB1*04* アリルを持つ群での関連解析の結果、7p21.3 領域の SNP が強い関連を示した。この SNP と連鎖不平衡状態にある SNP について TGF- β 1 の発現と強く関連する報告がある。TGF- β 1 は特発性間質性肺炎において関連が指摘されており、RA-ILD は特質性間質性肺炎と共通の遺伝的要因を共有する可能性が示された。また、*HLA-DRB1*04* アリルを持たない群での関連解析では、10q23.1 領域の *NRG* 遺伝子ファミリーに属する遺伝子上の SNP が関連を示

した。

4. 本研究において得られた GWAS の結果と既報の関節リウマチ及び特発性間質性肺炎の GWAS の結果を比較することで RA-ILD および関節リウマチ、特発性間質性肺炎における共通の遺伝的要因の確認を行った結果、既報の SNP との関連の一致は見られなかった。

以上、本論文は RA-ILD に係る疾患感受性遺伝子を GWAS によってゲノムワイドに探索し、候補領域となる SNP を検知した。本研究は、RA-ILD に係る疾患感受性遺伝子を探索する初めての報告であり、疾患の遺伝的要因の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものとする。