

高齢発症関節リウマチ患者に特異的な遺伝要因の探索

研究代表者 国立病院機構東京病院臨床研究部 部長 古川 宏

【まとめ】

近年、関節リウマチ(RA)の発症年齢の高齢化が指摘されている。高齢発症 RA (EORA) は、若年発症 RA (YORA) とは臨床的に異なる特徴を持つことが知られている。ヒト白血球抗原(HLA)タイピングを行い、EORA と HLA との関連を解析した。EORA と YORA は関連する *HLA-DRB1* アレルと遺伝型に違いがあった。*DQB1* が RA の発症年齢に関与している可能性が示された。

1. 研究の目的

近年、関節リウマチ(RA)の発症年齢の高齢化が指摘されている。高齢発症 RA (EORA) は、若年発症 RA (YORA) と比べて、急性発症することが多く、身体機能障害を引き起こしやすい一方、リウマチ性多発筋痛症との鑑別が困難な例も珍しくない。高齢者は薬剤有害事象の頻度が高いため、EORA では十分な RA 治療を受けられない傾向にある。このように、EORA 患者では YORA と比べて、診断・治療・予後予測に関わる多くの問題点を抱えているにもかかわらず、その発症機序の解明は不十分である。RA の遺伝要因の報告は古くからあるが、EORA の遺伝要因の研究報告は少ない。一般に若年発症の多因子疾患の方が遺伝要因の影響を大きく受けていると考えられているが、RA で検証した報告はほとんどない。このように、EORA に関連する遺伝要因の解析は極めて重要な研究課題である。

本研究では、関節リウマチ(RA)の中でも高齢発症 RA (EORA) に関連する遺伝要因を明らかにすることを目的とした。EORA に特徴的な感受性遺伝子を明らかにすることができれば、将来的にはリウマチ性多発筋痛症との鑑別に役立つ遺伝子バイオマーカーの開発にも期待でき、分子標的薬開発

の可能性にもつながりうる。

2. 研究方法と経過

2-1 対象

この研究は国立病院機構東京病院、相模原病院、都城医療センター、長崎医療センター、名古屋医療センター、兵庫医科大学、筑波大学の倫理委員会によって承認された。国立病院機構相模原病院、都城医療センター、長崎医療センター、名古屋医療センター、兵庫医科大学、栃木リウマチ科クリニックに通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす RA 患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。日本在住の日本人の RA 症例から末梢静脈血を採取し、DNA を抽出した。16 歳以上 30 歳未満で発症した RA を YORA とし、60 歳以上で発症した RA を EORA とした。

2-2 遺伝子タイピング

HLA-B, *DRB1*, *DQB1*, *DPB1* の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬(湧永製薬、広島)と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA) を用いて HLA タイピングを行った。HLA-DR β 鎖の 70-74 番目のアミノ酸配列が QKRAA, RRRRA, QRRAA である *DRB1*01:01*, *DRB1*04:01*, *DRB1*04:04*, *DRB1*04:05*, *DRB1*04:10*, *DRB1*10:01*, *DRB1*14:02*, *DRB1*14:06* を Shared epitope (SE)アレルとした。

2-3 統計解析

YORA, MORA, EORA を健常人と比較して、アレル、遺伝子型、アミノ酸残基の所有頻度をフィッシャーの正確確率検定で比較した。発症年齢と HLA ア

レルの関連を線形回帰分析法で解析した。多重比較は Bonferroni 法で補正した。

3. 研究の成果

3-1 DRB1アレルの関連解析

DRB1*04:05はEORA ($P=2.45 \times 10^{-12}$, corrected P (P_c)= 7.11×10^{-11} , odds ratio [OR] 2.57, 95% confidence interval [CI] 1.98-3.34)とYORA ($P=8.33 \times 10^{-14}$, $P_c=2.42 \times 10^{-12}$, OR 5.47, 95% CI 3.47-8.61)の両方と関連した。DRB1*04:01はEORAと関連した ($P=0.0004$, $P_c=0.0119$, OR 3.11, 95%CI 1.69-5.73)。DRB1*01:01はEORAと関連傾向にあったが、YORAとは関連が認められなかった。

3-2 DRB1遺伝子型の関連解析

YORAでは DRB1*04:01/DRB1*04:05 ($P=0.0179$, OR 23.56, 95%CI 2.12-262.47), DRB1*04:05/DRB1*09:01 ($P=0.0028$, OR 3.38, 95%CI 1.62-7.06), DRB1*04:05/DRB1*12:01 ($P=0.0004$, OR 7.21, 95%CI 2.76-18.82), DRB1*04:05/DRB1*15:01が増加していたが、EORAでは DRB1*01:01/DRB1*04:05 ($P=0.0011$, OR 19.04, 95%CI 2.28-158.74), DRB1*04:01/DRB1*04:05 ($P=0.0064$, OR 3.20, 95%CI 1.42-7.19), DRB1*04:05/DRB1*04:05 ($P=0.0047$, OR 2.71, 95%CI 1.38-5.33), DRB1*04:05/DRB1*09:01 ($P=0.0014$, OR 2.39, 95%CI 1.43-3.99), DRB1*04:05/DRB1*15:01 ($P=0.0124$, OR 3.34, 95%CI 1.39-8.02)が増加していた。EORAではSEアレルにgene dosage効果が見られたが (SE/not SE: $P=2.65 \times 10^{-14}$, OR 2.88, 95%CI 2.18-3.79, SE/SE: $P=2.18 \times 10^{-13}$, OR 5.47, 95%CI 3.52-8.50)、YORAでは認められなかった (SE/not SE: $P=3.35 \times 10^{-10}$, OR 4.70, 95%CI 2.81-7.86, SE/SE: $P=0.0007$, OR 4.92, 95%CI 2.15-11.29)。

3-3 DRβ鎖のアミノ酸残基の関連解析

アミノ酸残基37YはYORAと関連したが ($P=8.10 \times 10^{-8}$, OR=4.07, $P_c=2.75 \times 10^{-6}$, 95%CI 2.31-7.19)、EORAとは関連しなかった。アミノ酸残基67L ($P=3.20 \times 10^{-8}$, OR=2.19, $P_c=1.10 \times 10^{-6}$, 95%CI 1.65-2.92)と70D ($P=1.50 \times 10^{-8}$, OR=0.48, $P_c=5.12 \times 10^{-7}$, 95%CI 0.37-0.62)はEORAと関連したが、YORAとは関連しなかった。DRβ鎖のアミノ酸残基とYORAの関連パターンはEORAの関連パターンとは異なっていた。

3-4 発症年齢とHLAアレルの線形回帰分析

単回帰分析ではDQB1*04:01はRAの発症時年齢と関連した ($P=0.0005$, $P_c=0.0079$, 偏回帰係数[PRC] -2.36)。DRB1*04:05とDQB1*04:01は連鎖不平衡にあるため、どちらが一義的に発症年齢に関連しているか明らかにするために、重回帰分析を行った。DRB1*04:05で調整した後もDQB1*04:01は発症年齢と関連した ($P=0.0081$, PRC -4.89)。しかし、DQB1*04:01で調整するとDRB1*04:05は発症年齢と関連しなかった ($P=0.1403$, PRC 2.83)。DQB1*04:01が一義的に関連していると推測された。

4. 今後の課題

DRB1アレル、DRB1遺伝子型、DRβ鎖アミノ酸残基とEORAやYORAとの関連の仕方が異なることから、YORAとEORAでは発症機序・病態が異なっている可能性が考えられる。単純に遺伝要因の関与がYORAでEORAより大きいために発症年齢が異なるとは考えにくい。リウマチ性多発筋痛症はしばしばEORAとの鑑別が困難であるが、DRB1*01:01と関連するという報告がある。この研究でもEORAとDRB1*01:01との関連する傾向が認められた。このことは、リウマチ性多発筋痛症とEORAの間には共通の病因があることを示唆している。

DRB1のヘテロ遺伝子型がYORAやEORAの発症に関連していた。このことは異なるハプロタイプ上に存在するDQA1とDQB1のアレルがコードする

蛋白質によって構成される trans-complementing DQ heterodimer molecule が RA の発症年齢に関与していることを示唆している。*DQB1*04:01* が RA の発症時年齢と関連していることも、DQ 分子が RA の発症年齢に関与していることを示している。最近のゲノムワイド関連解析では、*DQA1* に位置する一塩基多型(SNP)と RA の関連が中国人集団で報告されており、この研究の結果とも矛盾しない結果である。

今後は *HLA* 以外の遺伝子に位置する SNP の RA 発症年齢との関連を解析して、発症年齢に関与している遺伝子を明らかにしていくことが必要である。

5. 研究成果の公表方法

5-1 論文発表

1. Oka S, **Furukawa H**, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsunoda S, Saisho K, Tsuchiya N, Katayama M, Shinohara S, Matsui T, Fukui N, Sano H, Migita K, Tohma S. Association of *HLA-DRB1* genotype with younger age onset and elder age onset rheumatoid arthritis in Japanese populations. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(48):e18218.

5-2 学会発表

1. **古川宏**, 岡笑美, 當間重人: 関節リウマチに伴う肺病変のバイオマーカー (第 34 回日本臨床リウマチ学会 2019 年 11 月 30-12 月 1 日名古屋)
2. 岡笑美, **古川宏**, 島田浩太, 橋本篤, 小宮明子, 角田慎一郎, 税所幸一郎, 土屋尚之, 片山雅夫, 篠原聡, 松井利浩, 福井尚志, 佐野統, 右田清志, 當間重人: HLA クラス II と日本人若年発症および高齢発症関節リウマチとの関連 (第 73 回国立病院総合医学会 2019 年 11 月 8-9 日名古屋)
3. 岡笑美, **古川宏**, 島田浩太, 橋本篤, 小宮明子, 角田慎一郎, 税所幸一郎, 土屋尚之, 片山雅夫, 篠原聡, 松井利浩, 福井尚志, 佐野統, 右田清志, 當間重人: 若年発症および高齢発症関節リウマチと DRB1 遺伝型との関連 (第 63 回日本リウマチ学会 2019 年 4 月 15-17 日京都)

謝辞

本研究の遂行に当たり、貴重な研究助成を賜りました公益財団法人三井住友海上福祉財団に深謝いたします。