The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	慢性関節リウマチとTNFα遺伝子プロモーター領域の多型性との関連について
Author(s)	加藤, 和代
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41756
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　加藤和代（かとうかずよ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　15264　号

学位授与年月日　平成12年3月24日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科社会系専攻

学位論文名　**慢性関節リウマチとTNF α遺伝子プロモーター領域の多型性との関連について**

論文審査委員　（主査）
教　授　多田羅浩三

（副査）
教　授　越智　隆弘　　教　授　吉川　秀樹

論文内容の要旨

【目的】

慢性関節リウマチ（RA）は、全身性に関節破壊が進行することから大きな社会問題となっている難治性疾患である。発症には遺伝的因子と環境的因子とが絡み合って関係していると考えられているが、原因不明であることから、適切な予防、早期診断、治療が困難な疾患とされている。

これまでにRA発症の遺伝的因子として、HLA遺伝子とくに、日本人ではHLA－DRB1*0405との関連が報告されている。また、RAの病態形成においては、様々な炎症性サイトカインが重要な役割を果たしていると考えられている。その中でもTNF αはRA病巣において、滑膜細胞や軟骨細胞に働き、滑膜増殖や関節破壊に関与していると報告されている。そこで、今回我々はTNF α遺伝子プロモーター領域の多型とRAの発症および、骨関節破壊の重症度との関連について検討した。

【方法】

アメリカリウマチ協会の診断基準を満たすRA患者146例（男性24例、女性122例）平均年齢58.4歳、平均罹病期間12.6年を対象とし、明らかな免疫性疾患を有しない健常人447例（男性357例、女性90例）平均年齢21.7歳をコントロールとした。

RA患者は骨関節破壊の重症度分類（越智の分類）を用いて分類し、少関節破壊型least erosive subset（LES）を軽症RA、多関節破壊型more erosive subset（MES）およびムチランス型mutilating disease（MUD）を重症RAとした。

TNF α遺伝子の多型分析は、各患者の末梢血からgenomic DNAを抽出し、PCR法にてTNF α遺伝子プロモーター領域を増幅した後、さらにTAクローニング法にて増幅し、全塩基配列の決定を行い、－238、－308、－857、－863、－1031の5つの位置において多型の有無を解析した。HLA－DRB1についても、同様にしてgenomic DNAを抽出し、PCR－RFLP法にてタイピングを行った。

統計学的検討として、頻度に関する有意差の検定は、χ^2検定を用いた。

【結果】

1．TNF α遺伝子プロモーター領域の多型を有する者の割合はRA患者は72.6％（146例中106例）、健常人は55.9％（447例中250例）で、RA患者において有意（$p<0.01$）に高率に認められた。

2．今回解析したTNF α遺伝子プロモーター領域の多型のうち、−857の位置での多型がRA患者は48.7%（146例中71例）、健常人は32.4%（447例中145例）で、RA患者において有意（p<0.01）に高率に認められた。−308の位置での多型はRA患者1.4%（2例）、健常人は、なしであった。

3．TNF α遺伝子プロモーター領域の−857の位置での多型を有する者の割合を骨関節破壊の重症度別で解析すると、軽症RA患者は50.5%（95例中48例）、重症RA患者は45.1%（51例中23例）で、有意差は認められなかった。

4．HLA−DRB1*0405とTNF αの遺伝子プロモーター領域の−857の位置での多型の両遺伝因子を有する者の割合は、RA患者は30.1%（44例）、健常人は7.6%（34例）でRA患者で有意（p<0.01）に高率に認められた。

5．HLA−DRB1*0405とTNF αの遺伝子プロモーター領域の−857の位置での多型の両遺伝因子を有する者の割合を骨関節破壊の重症別で解析すると、軽症RA患者は30.5%（95例中29例）、重症RA患者は29.4%（51例中15例）で、有意差は認められなかった。

【総括】

今回の検討では、TNF α遺伝子プロモーター領域の多型を有する割合においてRA患者が、健常人に比べ有意に高率であり、これまでの報告と合致するものであった。

今回の日本人におけるTNF α遺伝子プロモーター領域の検討では、これまでに欧米人RA患者で高率に認められるとされている−308の位置での多型はほとんど認められず、−857の位置での多型を高率に認め、TNF α遺伝子プロモーター領域の多型の民族間での相違の存在が示唆された。しかし、−857の位置での多型とRAの骨関節破壊の重症度とは明らかな関連性は認められず、骨関節破壊の機序において別の因子が関与している可能性が考えられた。

また、これまでに遺伝的関連性が報告されているHLA−DRB1*0405と−857の位置での多型の両遺伝因子を持つ者の割合は、RA患者が健常人に比べ、有意に高率であり、RAの病態形成への複数の遺伝的因子の関連性が示唆された。

これらの結果より、TNF α遺伝子プロモーター領域の多型の解析はRAのスクリーニング、早期診断法の確立に寄与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は、全身性に関節破壊が進行する原因不明の難治性疾患である。本研究は、RAにおけるTNF α遺伝子プロモーター領域の多型性について、RA患者と健常人の比較、およびRA患者の骨関節破壊の重症度別に比較を行ったものである。

対象は、アメリカリウマチ協会の診断基準を満たすRA患者146例（男性24例、女性122例）で、コントロールは、明らかな免疫疾患を有しない健常人447例（男性357例、女性90例）である。

本研究によれば、TNF α遺伝子プロモーター領域の多型を有する割合はRA患者は72.6%（146例中106例）、健常人は55.9%（447例中250例）で、RA患者において有意に高率であり、さらにその多型の中でも、−857の位置での多型を有する者の割合がRA患者は48.7%（71例）、健常人は32.4%（145例）でRA患者において有意に高率であった。しかし、−857の位置での多型を有する者の割合を、RAの骨関節破壊の重症度別に検討すると、軽症RAと重症RAとの間には明らかな有意差を認めず、骨関節破壊の機序においては、別の因子が関与している可能性が示唆された。

また、すでにRAの関連遺伝因子と報告されているHLA−DRB1*0405を含めた解析では、これら両遺伝因子を有する者の割合は、RA患者は30.1%（44例）、健常人は7.6%（34例）で、RA患者において有意に高率であり、TNF α遺伝子がRA発症に対する関連遺伝因子であり、RAの病態形成に複数の遺伝的因子が関連することが示唆された。

これらの結果は、TNF α遺伝子プロモーター領域の多型がRAに関連することを示したものであり、今後のRAのスクリーニング、早期診断の確立に役立つ新しい知見であり、学位に値するものであると考える。