

Title	慢性関節リウマチとTNF $\alpha$ 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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41756">https://hdl.handle.net/11094/41756</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	加藤和代
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 $\alpha$ 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おり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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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、 $\chi^2$  検定を用いた。

#### 【結果】

1. TNF  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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子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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  遺伝子がRA発症に対する関連遺伝子であり、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  $\alpha$  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。