

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04965

研究課題名(和文) GWASを出発点とする関節リウマチ患者における非椎体骨折リスク診断モデルの構築

研究課題名(英文) Genome-wide association study of non-vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者

猪狩 勝則 (Ikari, Katsunori)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80343557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,190,000円

研究成果の概要(和文)：骨折を生じると労働生産性が長期にわたり低下し、時に高額な医療費も必要となるため社会的逸失利益が大きい。関節リウマチ(RA)患者は一般よりもそのリスクがさらに高いとされている。研究期間にわたり、骨折調査を含むRAコホート研究を継続し、骨折データを収集するとともに、遺伝子関連解析だけでなく、転倒に寄与する因子を解析するために筋力や運動機能の解析や骨折に寄与する身体機能評価の解析や骨折治療に対する臨床研究も推進し、一定の成果を得た。今後RA患者における骨折に関して、遺伝子解析、運動機能解析、関節破壊との関連などさらなる研究を推進していきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Patients with rheumatoid arthritis (RA) are predisposed to having fracture. We tried to detect genetic risk factors for having non-vertebral fractures in relation to gender, age, disease activity and the other environmental factors. Clinical data were collected from the IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) cohort study that included more than 10,000 patients with RA from October 2000 to May 2015. Among them, a whole genome SNP genotyping by DNA microarray was conducted in more than 3,000 patients. The statistical analyses including quality controls was evaluated using the PLINK software. We also studied the risk factors for fall that is associated with fracture, physical functions of the patients, and clinical studies of treating osteoporosis in patients with RA. The studies had successful results and we have to push forward with our future study plans on RA.

研究分野：整形外科

キーワード：関節リウマチ 骨折 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は患者数が全国で約 80 万人と推定されている自己免疫疾患で最も患者数が多い疾患である。慢性の多関節炎により関節破壊を生じることで機能障害が進行し、QOL (quality of life) を著しく低下させる。生命予後にも少なからぬ影響を与えることが知られており、社会的逸失利益の大きな疾患である。研究代表者が所属する東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターは国内最大の RA 診療施設であり、2000 年に RA に関する大規模観察研究 IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis Cohort) を開始し、疾患活動性や投薬状況をはじめとした膨大なデータ収集が 14 年間にわたって続けられている。

IORRA の特徴としてコホート立ち上げ時から各種疾患関連遺伝子解析プロジェクトが組み込まれていたこともあげられる。すでに約 2500 名の RA 患者から DNA を収集済みであり、これまでに数多くの RA 関連遺伝子解析の結果を報告している。2012 年には国内共同研究によるゲノムワイド関連解析 (Genomewide association study, GWAS) のメタ解析によって日本人における RA 感受性遺伝子を同定し、さらに国際共同研究に拡大したことによって 101 の RA 感受性遺伝子領域の同定に成功した。その上で各種公共データベースを用いたビッグデータ解析によって、抗がん剤である CDK4/6 阻害薬が新規標的薬として RA にも適用可能であることを明らかにしたことから、多因子疾患におけるゲノム創薬実現の可能性を示したものとして国際的にも高く評価されている。なお本研究計画申請時点までに 2400 名以上の患者由来 DNA について GWAS に必要な遺伝子型同定を終えており、この GWAS データを本研究計画の出発点とする。

RA 患者では骨折の頻度が一般に比べて高いことが明らかとなっており、その原因としては関節周囲の炎症、コルチコステロイドの服用、機能障害に伴う運動量の低下などによる骨の脆弱化が考えられているが、遺伝素因の存在も確実視されている。骨折を生じた場合 QOL が著しく低下し、特に大腿骨近位部骨折の場合には生命予後にも大きな影響を与えることが明らかになっている。つまり RA 患者は多関節破壊に加え、骨折の合併によっても QOL 低下をきたしやすい環境にある。IORRA コホートではコホート研究開始当初より骨折に関するデータを蓄積して RA 患者の骨折研究としても良質なプラットフォームであり、関連遺伝子解析を含め、これまでに RA 患者における骨折について多くの報告をしている。最近では RA の平均疾患活動性はコホート開始当初より大きく改善したにも関わらず、非椎体骨折の頻度には変化がないということも報告している。

2. 研究の目的

本研究計画の目的は RA 患者における非椎体骨折発症関連遺伝子を GWAS により明らかにし、それらを患者由来の各種オーム情報 (ゲノム、トランスクリプトーム、エピゲノム) および公共ビッグデータを用いて評価することによって最適なバイオマーカーを探索して、非椎体骨折リスク診断モデルを構築することである。

3. 研究の方法

- ・計 3000 名を越す規模のゲノムワイド関連解析 (ディスカバリーフェーズおよびバリデーションフェーズ) による RA 患者における非椎体骨折関連遺伝子領域の同定
- ・非椎体骨折患者の保存血清を用いた、骨折イベント発生前からイベント出現時点までの骨折関連遺伝子の経時的なトランスクリプトーム解析
- ・非椎体骨折関連遺伝子領域におけるエピゲノム解析
- ・公共データベース由来のビッグデータを用いた非椎体骨折関連遺伝子領域の評価によるバイオマーカーの探索
- ・以上による RA 患者における非椎体骨折リスク診断モデルの構築

4. 研究成果

骨折を生じると労働生産性が長期にわたり低下し、時に高額な医療費も必要となるため社会的逸失利益が大きい。関節リウマチ (RA) 患者は一般よりもそのリスクがさらに高いとされている。本研究の目的はゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) による非椎体骨折発症関連遺伝子同定を出発点として、オーム解析、公共ビッグデータ解析などにより、最適なバイオマーカーを探索して非椎体骨折リスク診断モデルを構築することであり、オーダーメイド医療に向けた基盤情報の構築を目指した。全研究期間にわたり骨折調査を含む RA コホート研究を継続し、骨折データを収集するとともに、遺伝子関連解析だけでなく、転倒に寄与する因子を解析するために筋力や運動機能の解析も行った。imputation 法を利用した HLA 解析により RA のサブクラスの同定を目指した解析、抗 CCP 抗体陽性 RA における HLA とリウマトイド因子の相乗効果の解析、抗核抗体を用いて RA のサブクラスの同定を目指した解析、大腿骨頭壊死症の GWAS、疾患活動性と関節破壊の関連解析、骨折に寄与する身体機能評価の解析や骨折治療に対する臨床研究も推進し、一定の成果を得た。特に imputation 法を利用した HLA 解析を基盤とした解析はこれまでに困難だった非古典的 HLA 遺伝子の解析も可能になり興味深い知見が得られている。今後 RA 患者における骨折に

関して、遺伝子解析、運動機能解析、関節破壊との関連などさらなる研究を推進していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 24 件)

- (1) The efficacy of abatacept focusing on anti-CCP antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis for 104 weeks. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Kawakami K, Koenuma N, Ishibashi M, Momohara S. *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):575-577. doi: 10.1080/14397595.2017.1365805. 査読有
- (2) Empirical Bayes Estimation of Semi-parametric Hierarchical Mixture Models for Unbiased Characterization of Polygenic Disease Architectures. Nishino J, Kochi Y, Shigemizu D, Kato M, Ikari K, Ochi H, Noma H, Matsui K, Morizono T, Boroevich KA, Tsunoda T, Matsui S. *Front Genet*. 2018 Apr 24;9:115. doi: 10.3389/fgene.2018.00115. 査読有
- (3) HLA-DRB1 Analysis Identified a Genetically Unique Subset within Rheumatoid Arthritis and Distinct Genetic Background of Rheumatoid Factor Levels from Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies. Hiwa R, Ikari K, Ohmura K, Nakabo S, Matsuo K, Saji H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Taniguchi A, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T, Terao C. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):470-480. doi: 10.3899/jrheum.170363. 査読有
- (4) Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced fibrinogen levels and increased blood loss after total knee arthroplasty. Imamura H, Momohara S, Yano K, Sakuma Y, Nakayama M, Tobimatsu H, Ikari K. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/14397595.2018.1428041. 査読有
- (5) Genetic landscape of interactive effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility to ACPA(+) rheumatoid arthritis and ACPA levels in Japanese population. Terao C, Okada Y, Ikari K, Kochi Y, Suzuki A, Ohmura K, Matsuo K, Taniguchi A, Kubo M, Raychaudhuri S, Yamamoto K, Yamanaka H, Kamatani Y, Mimori T, Matsuda F. *J Med Genet*. 2017 Dec;54(12):853-858. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104779. 査読有
- (6) Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head. Sakamoto Y, Yamamoto T, Sugano N, Takahashi D, Watanabe T, Atsumi T, Nakamura J, Hasegawa Y, Akashi K, Narita I, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Fujie A, Kubo T, Tada Y, Kaneuji A, Nakamura H, Miyamura T, Kabata T, Yamaji K, Okawa T, Sudo A, Ohzono K, Tanaka Y, Yasunaga Y, Matsuda S, Imai Y; Japanese Research Committee on Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head, Akiyama M, Kubo M, Kamatani Y, Iwamoto Y, Ikegawa S. *Sci Rep*. 2017 Nov 8;7(1):15035. doi: 10.1038/s41598-017-14778-y. 査読有
- (7) Relationship between achievement of physical activity goal and characteristics of patients with rheumatoid arthritis. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Kawakami K, Hiroshima R, Momohara S. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/14397595.2017.1371104. 査読有
- (8) Correlation between hand bone mineral density and joint destruction in established rheumatoid arthritis. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Sakuma Y, Momohara S. *J Orthop*. 2017 Aug 2;14(4):461-465. doi: 10.1016/j.jor.2017.07.010. 査読有
- (9) Anti-centromere antibody exhibits specific distribution levels among anti-nuclear antibodies and may characterize a distinct subset in rheumatoid arthritis. Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, Yano K, Furu M, Yamakawa N, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T, Terao C. *Sci Rep*. 2017 Jul 31;7(1):6911. doi: 10.1038/s41598-017-07137-4. 査読有
- (10) Time-averaged disease activity fits better joint destruction in rheumatoid arthritis. Tsuji H, Yano K, Furu M, Yamakawa N, Ikari K, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Yamamoto W, Ohmura K, Taniguchi A, Momohara S, Matsuda F, Allaart CF, Yamanaka H, Mimori T, Terao C. *Sci Rep*. 2017 Jul 19;7(1):5856. doi: 10.1038/s41598-017-05581-w. 査読有

- (11) Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Kawakami K, Hiroshima R, Koenuma N, Ishibashi M, Momohara S. *J Bone Miner Metab*. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00774-017-0848-1. 査読有
- (12) Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Sumitomo S, Yamaguchi K, Nagafuchi Y, Nakachi S, Kato R, Sakurai K, Shoda H, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Miya F, Tsunoda T, Okada Y, Momozawa Y, Kamatani Y, Yamada R, Kubo M, Fujio K, Yamamoto K. *Nat Genet*. 2017 Jul;49(7):1120-1125. doi: 10.1038/ng.3885. 査読有
- (13) The minimally important difference for the Japanese version of the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. Shidara K, Nakajima A, Inoue E, Hoshi D, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):430-434. doi: 10.1080/14397595.2016.1213490. 査読有
- (14) Hip structure analysis by DXA of teriparatide treatment: A 24-month follow-up clinical study. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Kawakami K, Hiroshima R, Koenuma N, Ishibashi M, Shirahata T. *J Orthop*. 2016 Sep 9;13(4):414-8. doi: 10.1016/j.jor.2016.09.001. 査読有
- (15) A twin study of rheumatoid arthritis in the Japanese population. Terao C, Ikari K, Nakayamada S, Takahashi Y, Yamada R, Ohmura K, Hashimoto M, Furu M, Ito H, Fujii T, Yoshida S, Saito K, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):685-9. doi: 10.3109/14397595.2015.1135856. 査読有
- (16) Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis. Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Kochi Y, Ohmura K, Higasa K, Akiyama M, Ashikawa K, Kanai M, Hirata J, Suita N, Teo YY, Xu H, Bae SC, Takahashi A, Momozawa Y, Matsuda K, Momohara S, Taniguchi A, Yamada R, Mimori T, Kubo M, Brown MA, Raychaudhuri S, Matsuda F, Yamanaka H, Kamatani Y, Yamamoto K. *Am J Hum Genet*. 2016 Aug 4;99(2):366-74. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.019. 査読有
- (17) Impaired NFKBIE gene function decreases cellular uptake of methotrexate by down-regulating SLC19A1 expression in a human rheumatoid arthritis cell line. Imamura H, Yoshina S, Ikari K, Miyazawa K, Momohara S, Mitani S. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):507-16. doi: 10.3109/14397595.2015.1112481. 査読有
- (18) The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Hiroshima R, Takaoka H, Kawakami K, Koenuma N, Shirahata T, Momohara S. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):499-506. doi: 10.3109/14397595.2015.1109578. 査読有
- (19) Association-heterogeneity mapping identifies an Asian-specific association of the GTF2I locus with rheumatoid arthritis. Kim K, Bang SY, Ikari K, Yoo DH, Cho SK, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Kang YM, Suh CH, Shim SC, Lee SS, Lee J, Chung WT, Kim SK, Choe JY, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H, Nath SK, Lee HS, Bae SC. *Sci Rep*. 2016 Jun 8;6:27563. doi: 10.1038/srep27563. 査読有
- (20) Risk factors associated with the occurrence of proximal humerus fractures in patients with rheumatoid arthritis: a custom strategy for preventing proximal humerus fractures. Ochi K, Furuya T, Ishibashi M, Watanabe M, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. *Rheumatol Int*. 2016 Feb;36(2):213-9. doi: 10.1007/s00296-015-3371-5. 査読有
- (21) Association between serum vitamin D level and history of falls in elderly Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ochi K, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):460-2. doi: 10.3109/14397595.2015.1085487. 査読有
- (22) Main Contribution of DRB1*04:05 Among the Shared Epitope Alleles and Involvement of DRB1 Amino Acid Position 57 in Association With Joint Destruction in Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid

Arthritis. Terao C, Yano K, Ikari K, Furu M, Yamakawa N, Yoshida S, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Ohmura K, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. Arthritis Rheumatol. 2015 Jul;67(7):1744-50. doi: 10.1002/art.39105. 査読有

(23) An association between amino acid position 74 of HLA-DRB1 and anti-citrullinated protein antibody levels in Japanese patients with anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. Terao C, Suzuki A, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Katayama M, Nakabo S, Yamamoto N, Suzuki T, Iwamoto T, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Takasugi K, Kubo M, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamamoto K, Yamanaka H, Mimori T, Matsuda F. Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(8):2038-45. doi: 10.1002/art.39133. 査読有

(24) Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. Ishida O, Furuya T, Inoue E, Ochi K, Ikari K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Mod Rheumatol. 2015 May;25(3):373-8. doi: 10.3109/14397595.2015.1004276. 査読有

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.twmu.ac.jp/IOR/recruit/achievements.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猪狩 勝則 (IKARI, Katsunori)
東京女子医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80343557

(4) 研究協力者

嶋崎 美和子 (SHIMAZAKI, Miwako)
東京女子医科大学・医学部・初期研修医