

## 自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：32653  
研究種目：若手研究 (A)  
研究期間：2008～2011  
課題番号：20689029  
研究課題名 (和文) ゲノムワイド関連解析による関節リウマチ重症化遺伝子同定とその臨床  
応用への基盤整備  
研究課題名 (英文) Genomewide association study on joint destruction in rheumatoid  
arthritis patients  
研究代表者  
猪狩 勝則 (IKARI KATSUNORI)  
東京女子医科大学・医学部・講師  
研究者番号：80343557

研究分野：医歯薬学  
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学  
キーワード：リウマチ病学、ゲノム

## 1. 研究計画の概要

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いて関節リウマチ (RA) の疾患重症化に関連する遺伝子を同定する。さらに同定された重症化関連遺伝子群の遺伝子型と臨床指標の組み合わせに基づく表現型予測アルゴリズムを作成し、オーダーメイド医療に向けた基盤技術の整備を進める。

## 2. 研究の進捗状況

2008 年の段階で DNA 収集を終え、Sharp van der Heijde 法によるスコアリング可能だった関節リウマチ (RA) 患者 628 例のうち、424 例について Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (アフィメトリクス社) を使用して 909,622 SNP のタイピングを行った。

GWAS データの解析には PLINK を使用した (フリーソフトであるため追加コストが発生しなかった)。まず以下の手順で Quality Control (QC) を行った：1. Call rate < 90% のサンプルを除去、2. Call rate < 90%、non-autosomal、monomorphic、rsID 以外の SNPID、同一 SNP に複数のジェノタイプが存在する SNP を除去、3. MAF < 0.1 の SNP を除去。QC の結果 1 例を除去し、423 例、679,692 SNP を解析対象とした。SHS を quantitative trait として回帰分析を行った結果、 $P < 1 \times 10^{-5}$  レベルで 2 SNP、 $P < 1 \times 10^{-4}$  レベルで 19 SNP を同定した。このうち同じ遺伝子上に位置し、連鎖不平衡にある複数 SNP からは 1 つを選択し、計 15 SNP を二次コホートによる validation の対象とした。GWAS に使用しなかった 205 例に加え、DNA 収集済み患者のうち新たに 256 例で発症 5 年時の X 線評価を行い、計 461 例を二次コホートとして用いて TaqMan 法による SNP タイピングを行っている。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。  
(理由)

当初想定した以上のスケールで GWAS が実施できたことは研究進行上非常に有利であると考えている。GWAS の解析にあたってこの数年で広く環境整備がなされたこともあって、大きな問題が生じることなく進行した。また二次コホートの整備も順調であり、想定以上の成果をあげている。技術的な問題で GWAS の進行が少し遅れたが、最終的には GWAS サンプル数が増えたことで計画以上の成果をあげることが予想される。

## 4. 今後の研究の推進方策

validation を通過した SNP の遺伝子多型に、DAS、血清 CRP 値、HAQ、HLA-DRB1 遺伝子型、血清 MMP-3 値、抗 CCP 抗体価などを組み合わせ、X 線スコアを endpoint とする重回帰分析を行い、表現型予測のアルゴリズムを作成する。その後、実地の臨床で検証していく予定である。

## 5. 代表的な研究成果

(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 11 件)

1. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R,

Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. Arthritis Rheum. 2011;62(2):574-9. 査読有

2. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Ann Rheum Dis. 2011;69(2):368-73. 査読有

3. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Nat Genet. 2010;42(6):515-9. 査読有

4. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):431-2. 査読有

5. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S. Arthritis Rheum. 2008;58(7):1940-6. 査読有

〔学会発表〕（計 9 件）

〔その他〕

ホームページアドレス

<http://www.twmu.ac.jp/IOR/JointSurgery/achievement.html>