

氏 名	ほんね きょうこ 本根 杏子
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 731 号
学位授与年月日	平成 29 年 6 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	関節リウマチに対する TNF 阻害薬の薬剤応答性ゲノムワイド関連解析
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 岩 本 禎 彦 (委 員) 教授 寺 井 千 尋 教授 山 田 俊 幸

論文内容の要旨

1 研究目的

TNF 阻害薬の薬剤応答性遺伝子のゲノムワイド関連解析 (GWAS) では同一遺伝子の報告は、ほとんどない。それは、治療前と治療後 1 時点での検討によることから真の有効性を捉えていないことによる可能性がある。今回、治療後 2 時点の治療効果を考慮に入れた GWAS で TNF 阻害薬の有効性に関する薬剤応答性遺伝子の探索を行った。

2 研究方法

TNF 阻害薬で治療を受けた 487 人を対象にし、投与前、3 ヶ月後、6 か月後の 2 時点の DAS28 を有効性の指標として GWAS を行った。1,133,484 の single nucleotide polymorphism (SNP) の同定と genotype imputation (遺伝子型予測) で追加の SNP を解析した。TNF 阻害薬投与前の DAS28、罹病期間、MTX、TNF 阻害薬の種類で補正した。

3 研究成果

4,253,138 の常染色体 SNP を解析に使用した。DAS28 の変化に関連する 3 つの染色体上の遺伝子が相関 ($p < 1 \times 10^{-6}$) を示した (6q15: rs284515, $p = 6.6 \times 10^{-7}$, 6q27: rs75908454, $p = 6.3 \times 10^{-7}$ and 10q25.3: rs1679568, $p = 8.1 \times 10^{-7}$)。3 つの候補遺伝子は、TNF α による炎症経路に関連する MAP3K7(6q15)、既に TNF 阻害薬の薬剤有効性に関連する遺伝子として報告されている GFRA1(10q25.3)、及び、WDR27(6q27)であった。

4 考察

本研究は、全ゲノム解析の SNPs と 3 ヶ月と 6 ヶ月の TNF の薬剤有効性との関連を縦断的にアプローチし、日本人における TNF 阻害薬の薬剤有効性を示唆する遺伝的バイオマーカーを探索するための最初の GWAS 研究である。本研究患者において、borderline significant な関連 ($p < 1 \times 10^{-6}$) を示す 3 つの互いに関連を持たない遺伝子領域に関連する SNPs を MAP3K7、BACH2 (6q15)、WDR27 (6q27)、GFRA1 (10q25.3) 遺伝子の近傍、もしくは、遺伝子上に認めた。特に、6q15 遺伝子は、6 ヶ月目地点での薬剤反応性に重要な関連を示している ($p = 2.5 \times 10^{-8}$)。GFRA1 遺伝子座との関連は、既に報告されている白人患者との関連を示す遺

伝子を再現している。本研究とこれまでの研究では同じ遺伝子を同定することはなかったが、おそらく、人種差や 2 地点、もしくは、1 地点の薬剤反応性評価の違い、TNF 阻害薬の投与期間の違いが影響していると考ええる。また、対象患者数があまり多くないため検出能力には限界がある。

5 結論

TNF 阻害薬の薬剤応答性遺伝子として、3 個の SNP を同定した。

論文審査の結果の要旨

申請者は、関節リウマチ (RA) の分子標的薬 TNF 阻害薬の有効性に関わる遺伝的バイオマーカーを明らかにする目的で、487 人の RA 患者を対象にゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。RA の活動性の評価として用いられる DAS28 を TNF 阻害薬投与前および投与後 3、6 ヶ月目に評価し、それぞれの時点での改善 (Δ DAS(0-3) と Δ DAS(0-6)) を従属変数とした多変量解析、ならびにそれらを経時的に評価する GEE モデルによって、ゲノムワイドにタイピングした SNP と、それからインピュテーションした SNP、合計約 425 万 SNP を説明変数として統計解析を行った。その結果、GEE モデルにおいて 6q15、6q27、10q25.3 に borderline significant ($p < 1 \times 10^{-6}$) な関連を示す領域を見出した。

これら 3 領域の中で、10q25.3 に存在する GFRA1 との関連は、UK における GWAS でも弱い関連が示されていた領域であったが、その他の 2 箇所は新規に発見した領域で、特に 6q15 にマップされた MAP3K7 と BACH2 遺伝子は、機能的にも関与する可能性が高く、今後、機能的な検証をおこなう価値があると思われる。

申請者が論文の中でも論じていたとおり、サンプルサイズの少ない GWAS は真の関連を検出していない可能性があるが、高価な分子標的薬の有効性を予測する可能性のあるバイオマーカーの発見は、今後の検証研究へと発展することが期待され、意義のある学位論文と考えられた。以上のことから、本学位論文は相応しい内容であると全員一致で判断した。なお、論文は、若干のデータ欠落と表現の不自然さが認められたため、改訂を求めた結果、指摘箇所は適切に修正された。

試問の結果の要旨

発表は、論文内容に添い、補足的なデータを示しながら行われた。GWAS は、膨大なデータを用いた難解な遺伝統計解析が方法論の中心だが、この点を丁寧に発表が行われた。続いて、得られたデータを、その解釈と共に示し、その意義と限界を紹介した。質疑によって論文の不明確な点や不備を指摘されたが、誠意をもって訂正に応じた。また、遺伝統計解析について、共同研究パートナーの Children's Hospital Oakland Research Institute の Jawaheer Damini 博士を 2 度訪れ、指導を仰いだことなどが紹介され、論文作成には多くの努力が払われたことが明らかにされた。以上により、申請者は、その研究能力において学位を授与するに十分値すると全員一致で判断した。