

	あじろ じゅんや
氏 名	安城 淳哉
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第138号
学位授与の日付	平成18年 9月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SAA1遺伝子多型と日本人リウマチ患者のAAアミロイドーシス発症の危険性)
論文審査委員	主査 教授 遠藤直人 副査 教授 下條文武 副査 教授 山本 格

博士論文の要旨

私たちは関節リウマチ(RA)患者におけるAAアミロイドーシスの形成とSAA1遺伝子の遺伝子多型との正確な関連性を調べるため、病理学的にアミロイドーシスと診断されている29名を含む153名の日本人RA患者について、SAA1遺伝子の3カ所の一塩基多型(SNP)、C-13T、C2995T、C3010Tの遺伝子型を解析した。各々のSNPの連鎖不均衡係数を予測計算し、ハプロタイプ頻度をアミロイドーシスのある患者と無い患者で比較した。

AAアミロイドーシスは慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の主な合併症であり、アミロイドーシスの原因の60%はRAによるものである。この合併症は一般に重篤かつ長期間にわたって持続する炎症に合併するが、AAアミロイドーシスの発病率は人種間で異なることが知られている。この人種間でのAAアミロイドーシスの頻度の差と、この疾患が炎症の長さや重症度だけでは必ずしも決定されないことから、少なくとも部分的にはAAアミロイドーシスが遺伝的要素によって影響されていることが考えられている。

ヒトのAAアミロイドの沈着物は主にSAA1で構成されている。これまで、SAA1遺伝子exon3の2つの単塩基多型SNP、C2995TとC3010Tで決定した3つのハプロタイプSAA1.1、SAA1.2、SAA1.3とSAA1の別のSNP、T-13Cについての報告はあった。しかし、これらSAA1の計3つのSNP間の連鎖不均衡についての解析はなされておらず、それらのAAアミロイドーシス発症における影響力も完全には解明されていなかった。更に従来報告ではRA患者でのAAアミロイドーシスの発症頻度をケースコントロールスタディで論じていたが、経時的な要素は考慮されていなかった。

そこで本研究では、C2995T と C3010T、T-13C の 3 つの SNP についてハプロタイプ解析を行い、AA アミロイドーシスの発症に及ぼす影響をケースコントロールスタディに加えてタイムトウイベントアナライシスを用いて評価した。

結果

C3010T はアミロイドーシスの発症との関連はなかった。一方、非常に強く連鎖している-13T アリルと 2995C アリルが、アミロイドーシス患者に多く、-13TT と 2995CC の遺伝子型を持つ患者の生存曲線はこれらを持たない患者に比べ有意に悪かった。その上、-13C と 2995T を含むハプロタイプはアミロイドーシスに防御的に作用することが分かった。C-13T と C2995T は、アミロイドーシスの発症と関連していた。

グリーンウッド解析では 2995CC を持つ患者と持たない患者の生存率が観察期間 180 ヶ月の時点で有意であった。

考察

他の同様な研究でも同じことが言えるが、本研究における症例のRA罹病期間の高い標準偏差は、主に登録の時点がバラバラなためであり、観察期間に大きな幅があるためである。したがって、ある時点でのアミロイドーシスの発症の有無にしたがって患者群を2群に単純に分けてケースコントロール解析を行うことは、必ずしも正しい解析方法では無い可能性が高い。そこで、本研究では各々の遺伝子型について時間的経緯をカプランマイヤーを使って解析した。

今回の調査でC-13TとC2995Tの両方の遺伝子多型がAAアミロイドーシスの発症に有意な関連があることはケースコントロールスタディでもカプランマイヤーでも証明されたが、その一方で2995CC遺伝子型だけが180ヶ月後のGreenWood解析で有意であった。本研究の結果のみでは、この矛盾点は完全に説明することは出来ない。しかしながら、2つの遺伝子多型のアミロイドーシス発症に与えるインパクトが、疾患の病期によって変化する可能性がある。

本研究では炎症性蛋白の血中濃度や治療内容などの臨床的要素を十分に調査することができず、解析に含めることができなかった。また本研究は後ろ向きで行われたため、遺伝子型に応じた治療法の選択は出来なかったし、治療前のCRPとSAAの濃度も測定することができなかった。またアミロイドの診断自体も、患者の症状に応じて病理検査を行ったため、症例毎に異なるステージで行われた可能性が高い。

本研究の結果をさらに確認するためには、前向き介入研究が必要であるが、従来報告された遺伝子多型のうち、C-13TとC2995Tの両者を解析することにより、どちらか一方を解析するよりも、AAアミロイドーシスの発症をさらに正確に予測できる可能性を示唆することができた。

(論文審査の要旨)

AAアミロイドーシスは慢性炎症性疾患の主な合併症であり、この原因の60%は関節リウマチ(RA)である。この疾患が人種間で頻度差があること、炎症の長さや重症度だけでは決定されないことから、遺伝的要素が考えられている。

申請者はRA患者におけるAAアミロイドの形成とその構成成分であるSAA1の遺伝子多型との関連性を明らかにするため、AAアミロイドーシスと診断されている29名を含む153名の日本人RA患者について、3つの一塩基多型、C-13T、C2995T、C3010Tについて連鎖不均衡の解析とハプロタイプ解析を行った。また発症に及ぼす影響を各々の遺伝子型について評価した。

この結果-13Tアリルと2995Cアリルの強い連鎖が確認され、これらのアリルはアミロイドーシス患者に有意に多く、-13TTと2995CCの遺伝子型を持つ患者の生存曲線は持たない患者に比べ有意に悪かった。また2995CCを持つ患者の生存率は持たない患者と比較し観察期間180ヵ月の時点から有意に悪いことが明らかとなった。

以上、本研究はRA患者のAAアミロイドーシス発症と予後にSAA1遺伝子多型の関与があることを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。