

# 論 文 要 旨

Usefulness of cytokine gene polymorphisms for the therapeutic choice in Japanese patients with rheumatoid arthritis

(日本人関節リウマチ患者の治療選択におけるサイトカイン遺伝子多型の有用性について)

関西医科大学内科学第一講座  
(指導：野村 昌作 教授)

辻 本 早 希

## 【はじめに】

関節リウマチ(RA)は骨びらんを伴う滑膜炎を特徴とする自己免疫性疾患である。滑膜に浸潤した破骨細胞前駆細胞は TNF- $\alpha$  や IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインや receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)存在下で破骨細胞に分化して骨破壊に直接的に関与する。このようにサイトカインは RA の病態に関わっており治療のターゲットとなっている。抗 TNF 抗体や抗 IL-6 受容体抗体などの生物学的製剤は RA 治療において大きな役割を果たしている。

サイトカイン遺伝子多型の分析は、RA 病態生理と治療の重要な要素であり、今までも自己免疫性疾患を対象とした研究は多く報告されているが、日本人患者を対象とした研究は少なく、生物学的製剤を含めた治療に対する反応性との関連を検討した報告は稀である。今回、我々は日本人 RA 患者におけるサイトカイン遺伝子多型と自己抗体および治療反応の関連を調査した。

## 【研究方法】

2019年4月から12月に関西医科大学附属病院リウマチ膠原病科を受診し、同意を得られた100人のRA患者と50人の健常者を対象とした。診療記録から性別、年齢、罹病期間、RF、抗CCP抗体、およびメトトレキサート(MTX)や生物学的製剤の治療反応に関するデータを抽出した。

末梢血からDNAを抽出し、IL-10、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IFN- $\gamma$ のサイトカイン遺伝子多型を決定した。これらを Fisher の正確確率検定および Pearson のカイ二乗検定を用いて解析した。

## 【結果】

RAは健常者と比較しIFN- $\gamma$ (+874) T/T genotypeの頻度が有意に低く(P=0.01627)、IL-10 (-592) C/C および(-819) C/C genotype が有意に低かった(P=0.019955 および P=0.01995)。

RFの有無とサイトカイン遺伝子多型の関連はなかった。抗CCP抗体陽性患者は陰性患者と比較し TGF $\beta$ 1 (+869) C/C genotype の頻度が有意に低かった(P=0.04890)。

生物学的製剤の治療効果では responder は non-responder と比較し IL-10(-592) C/C および(-819) C/C genotype が有意に低かった(P=0.04490 および P=0.04490)。

## 【考察】

IL-10は主にTh2細胞から産生される抗炎症性サイトカインで、B細胞の分化を促進し抗体産生にも関与する。RA患者では血清、滑液中のIL-10が上昇していることが報告されている。またIL-10により関節破壊や腫脹が抑制されたとの報告もあり、RAの病態に大きく関わっていると考えられる。RAとIL-10遺伝子多型の関連は日本人以外の人種でいくつか報告されており、以前の報告と同様に我々の結果もIL-10がRAの病態に深く関わっていること示唆している。

IFN- $\gamma$  は Th1 細胞と Th2 細胞によって産生され、IFN- $\gamma$  と IL-4 は破骨細胞への分化を阻害する。RA 患者の滑膜では IFN- $\gamma$  が減少し、破骨細胞形成の抑制が低下し骨破壊に影響を及ぼす。日本人以外の人種を対象とした研究では IFN- $\gamma$  遺伝子多型と RA に関連はないと報告されており、我々の結果は日本人患者にのみ有効である可能性がある。

自己抗体との関連については、抗 CCP 抗体陽性患者は、陰性患者と比較し TGF- $\beta$ 1 (+869 T/C) CC genotype の頻度が有意に低かった。TGF- $\beta$ 1 は免疫機能の調節と細胞の成長と分化の制御に重要な役割を果たす。TGF- $\beta$ 1 (+869) T allele はアジア人の RA と有意に関連していると報告されており、これは我々の結果と一致している。抗 CCP 抗体陽性患者は陰性患者よりも骨破壊の進行が強いとされているため、骨破壊進行の予測因子として TGF- $\beta$ 1 多型を使用できる可能性がある。

生物学的製剤の治療反応に関してはこれまでに日本人以外の人種において TNF- $\alpha$ 、IL-6 などのサイトカイン遺伝子多型が関連している報告がいくつかある。我々の日本人を用いた研究では IL-10 遺伝子多型が関連している可能性が示唆された。

これらの結果はサイトカイン遺伝子多型の解析が日本人 RA 患者の治療選択の際に有用である可能性を示唆している。