

(38)

氏名(生年月日)	モリ 森	グチ 口	マサ 正	ト 人
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1997号			
学位授与の日付	平成12年7月21日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis (SAA1 および SAA2 遺伝子型が慢性関節リウマチ続発性 AA アミロイドーシスの発症と発病までの期間に与える影響)			
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 秀昭 (副査) 教授 内山 竹彦, 岩田 誠			

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

慢性関節リウマチ(RA)は、日本や西欧諸国においてはAAアミロイドーシス(ア症)の原因疾患の約60%を占める。沈着アミロイドの前駆体である急性相反応蛋白の血清アミロイドA(SAA)には、SAA1とSAA2の2つのsubtypeが存在し、それぞれをコードするSAA1遺伝子には $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , SAA2遺伝子には $\alpha$ ,  $\beta$ の対立遺伝子がある。これらの遺伝子多型がア症発症に与える影響について検討した。

#### 〔対象および方法〕

組織学的に証明されたア症合併RA 43人, ア症非合併早期RA 77人, 健常対照103人の末梢血白血球よりDNAを抽出し, PCR-SSCP法およびPCR-RFLP法にてSAA1およびSAA2遺伝子型を決定した。さらに韓国人90人, 台湾人95人の検体も同様に解析した。統計学的解説は $\chi^2$ 検定, Fisher確率検定, Mann-Whitney's U検定およびSpearman順位相関検定に拠った。

#### 〔結果〕

ア症群ではSAA1 $\gamma$ のホモ接合体の頻度が, 非ア症RA群に比して有意に高率であり(34.9%:7.8%,  $\chi^2=25.5$ ,  $p=0.0001$ ), SAA1 $\gamma/\gamma$ の遺伝子型を示すRA患者ではア症発症の相対危険度は4.48であった。健常対照と非ア症RA群間ではSAA1対立遺伝子頻度に有意差はなく, また韓国人, 台湾人, 日本人の3群間においても同対立遺伝子頻度に有意差は認められなかった。SAA2遺伝子多型とア症発症には有意な関連は見

られなかった。SAA1 $\gamma$ 対立遺伝子数が少ないものほどRA発症からア症発症までの期間が長く, SAA1 $\gamma$ 対立遺伝子数が多いほどア症発症前2年間のCRP平均値が高値であった( $p<0.05$ )。

#### 〔考察〕

急性相反応蛋白であるSAA1およびSAA2の産生はIL-1, IL-6およびTNF- $\alpha$ によって制御されるが, その役割は十分解明されていない。SAA1 $\gamma$ 対立遺伝子の頻度がア症合併RA患者で多いことは, 1995年Babaらにより指摘されたが, 彼らの報告は健常者を対照にしており, SAA1 $\gamma$ がRAそのものの危険因子である可能性も否定できなかった。今回の研究結果は, 早期RA群と健常群との間にSAA1 $\gamma$ 対立遺伝子頻度の差はなく, ア症においてのみSAA1 $\gamma$ 頻度が有意に高率であったことから, SAA1 $\gamma$ はア症発症の危険因子であってRA発症の危険因子ではないことが確認できた。またSAA2遺伝子はア症発症とは関係しないことを見いだした。SAA1 $\gamma$ がどのような機序でア症発症に関わっているのかは不明であるが, ア症発症前のCRPがSAA1 $\gamma$ 対立遺伝子数が多いほど高値であったことから, SAA1 $\gamma$ はRAの炎症強度と関連する可能性が示唆された。

#### 〔結論〕

SAA1 $\gamma$ 対立遺伝子は日本人RA患者においてAA-アミロイドーシス発症の危険因子であり, RAの炎症強度に関与している可能性がある。

## 論文審査の要旨

本論文は、慢性関節リウマチ（RA）に併発するアミロイドーシスの血清アミロイド A には SAA1 と SAA2 遺伝子があるが、その遺伝子多型のアミロイドーシス発症に与える影響を明らかにすることを目的とした研究である。

アミロイドーシスを発症した RA 患者では SAA1 $\gamma$  のホモ接合体の頻度がアミロイドーシス非発症の RA 患者より有意に高率であること、SAA1 $\gamma$  対立遺伝子数が多いものほど RA 発症からアミロイドーシス発症までの期間が短く、CRP 平均値が高値であることから、SAA1 $\gamma$  対立遺伝子が日本人 RA 患者においてアミロイドーシス発症の危険因子であり RA の炎症強度と関連している可能性を示した学術上意義のある論文と考える。

### 主論文公表誌

Influence of genotypes at SAA 1 and SAA 2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis (SAA1 および SAA2 遺伝子型が慢性関節リウマチ続発性 AA アミロイドーシスの発症と発病までの期間に与える影響)

Human Genetics Vol 105 No 4 360-366 頁 (1999 年 10 月発行) Masato Moriguchi, Chihiro Terai, Yumi Koseki, Masashi Uesato, Ayako Nakajima, Shinichi Inada, Makoto Nishinarita, Shoji Uchida, Atsuo Nakajima, Seong Yoon Kim, Ching-Lang Chen, Naoyuki Kamatani

### 副論文公表誌

1) Intravenous immunoglobulin therapy for refrac-

tory myositis (難治性筋炎に対する免疫グロブリン大量療法). Intern Med 35(8): 663-667 (1996) Masato Moriguchi, Takahiro Suzuki, Mutsuto Tateishi, Masako Hara, Sadao Kashiwazaki

2) Eosinophilic fasciitis complicated with peripheral polyneuropathy (多発性神経障害を呈した好酸球性筋膜炎の 1 例). Intern Med 37(4): 417-420 (1998) Masato Moriguchi, Chihiro Terai, Soemu Kuroki, Eiichi Tanaka, Noriyuki someya, Yoshiho Tsunoda, Sadao Kashiwazaki

3) ループス腎炎. 内科 83(1): 78-81 (1999) 寺井千尋, 小関由美, 上里雅史, 森口正人

4) 慢性関節リウマチに合併するアミロイドーシスの病態と対策. 臨床医 26(3): 368-370 (2000) 森口正人, 寺井千尋