第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Mosaic loss of chromosome Y characterises late-onset rheumatoid arthritis and contrasting associations of polygenic risk score based on age at onset

Y染色体喪失モザイクは高齢発症関節リウマチを特徴づけ、発症年齢に基づきポリジェニックリスクスコアと対照的に関連する

日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野

大学院生 内山 竣介

Annals of the Rheumatic Diseases. 2025 Feb 21 EPUB 掲載

DOI: 10.1136/ard-2024-226721

関節リウマチ(RA)の発症年齢は近年高齢化している。高齢発症 RA(late-onset rheumatoid arthritis ; LORA)は若年発症 RA(young-onset rheumatoid arthritis ; YORA)と比較し、男性の割合が多く、抗 CCP 抗体など自己抗体の陽性率が低いといった異なる臨床特徴を有することから、LORA は YORA と異なる遺伝要因や環境要因が発症に関与すると考えられる。体細胞モザイク(mosaic chromosomal alternations ; mCA)は、後天的な DNA 変異のある細胞が増殖し、変異のない細胞と混在する状態である。近年、mCA は加齢に伴い増加し、造血器腫瘍や加齢性疾患の発症リスクとの関連が指摘されている。一方、加齢と共に増加した mCA は免疫細胞の機能を変化させることで炎症性疾患、自己免疫疾患の発症に関与する可能性も指摘されている。そこで、申請者は高齢者にみられる LORA の発症に mCA が関連するという仮説をたて、日本人の独立した 2 つの遺伝子タイピングコホートを用いて仮説を検証した。

2 つのコホート(Set 1: RA2,107 人、非 RA86,998 人。Set 2: RA2,359 人、非 RA86,998 人)から得られた末梢血単核球由来 DNA を用いたマイクロアレイによる遺伝子タイピング情報を用いた。mCA として常染色体モザイク、X 染色体喪失モザイク(mosaic loss of chromosome X ; mLOX)、男性のみに生じる Y 染色体喪失モザイク(mosaic loss of chromosome Y ; mLOY)を同定した。年齢を調整したロジスティック回帰分析により各 RA サブセット(RA、LORA、YORA)と mCA の関連をコホート毎に解析し、さらにメタ解析を実施した。後天的リスクとして同定された mCA と先天的リスクである RA のポリジェニックリスクスコア(PRS)の効果量を RA サブセット毎に比較し、さらにメタ解析、PRS と mCA の相互作用を検討した。

年齢調節ロジスティック回帰モデルによる解析の結果、mLOY が LORA のリスクを上昇させたのに対して(メタ解析、オッズ比[OR]=1.43、 $p=0.0070$)、YORA のリスクを低下させた(OR=0.66、 $p=0.0034$)。一方、常染色体 mCA と mLOX は RA、YORA、LORA のいずれのサブセットにおいても発症リスクを低下させた。LORA では YORA より PRS の効果量は低かった。一方、mLOY は喫煙歴や PRS といった既知のリスクと独立して作用し、LORA ではリスク上昇、YORA ではリスク低下に作用した。また、LORA では細胞分画の高い mLOY と PRS は加法的相互作用を示したのに対して($p=0.0036$)、YORA では両者は独立した因子であった。

以上より、mLOY が遺伝要因と相互作用し、LORA の発症リスクを上昇させる後天的な要因であることを明らかにした。

第二次審査では、mLOY が発症リスクとなる疾患、mLOY と LORA の臨床特徴や病態との関連、mLOY と PRS の加法的相互作用を説明する病態、今後の研究の展開などについて質問があったが、いずれも本研究から得られた知見や文献的考察からの確かな回答が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。