

論文内容の要旨

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 年 2 月 21 日 EPUB 掲載

【背景】

関節リウマチ(RA)は自己免疫性破壊性関節炎であり、発症には、遺伝要因と環境要因が関与すると考えられている。近年、特に日本では人口の高齢化に伴い、高齢発症 RA (LORA)が増加している。LORA は若年発症 RA (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想定されている。

体細胞モザイク (mCA)は後天的な DNA 変異を有する細胞とない細胞が混在する状態である。mCA は常染色体に生じる常染色体モザイクと、性染色体にも生じ、男性のみに生じる Y 染色体喪失モザイク (mLOY)と女性のみに生じる X 染色体喪失モザイク (mLOX)に分類される。近年、mCA は加齢に伴い増加し、造血器腫瘍や加齢性疾患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自己免疫疾患の発症に関与する可能性が考えられていたが、RA 患者集団における関連の有無はこれまで検証されていなかった。そこで、加齢に伴い増加する自己免疫疾患である LORA と mCA が関連するという仮説を立て検証した。

【方法】

日本人の独立した 2 つのコホート (Set1:RA2, 107 人、非 RA86, 998 人。Set2:RA2, 359 人、非 RA86, 998 人)から採取した末梢血単核球細胞由来の DNA を用いた遺伝子ダイピングの結果を用いて mCA を同定した。発症年齢が 60 歳以上の RA を LORA、発症年齢が 60 歳未満の RA を YORA と定義した。年齢を調整したロジスティック回帰分析により RA サブセット (RA、LORA、YORA)と mCA の関連をコホート毎に解析し、さらにそれらの結果のメタ解析を行なった。次に各コホートで後天的リスクである mLOY と先天的リスクである RA の遺伝的リスクスコア (PRS) の効果量を RA サブセットで比較し、さらにそれらの結果をメタ解析した。最後に、mLOY を有する細胞の割合と PRS が LORA と YORA に及ぼす影響を評価するため、RA 患者と対照群を mLOY の状態(mLOY 陽性、mLOY 陰性、mLOY 細胞分画 (CF)>5%)と PRS の状態 (低 PRS、高 PRS)で合計 6 つのサブグループに細分化し、PRS が低く mLOY 陰性者を対照群とした各群の LORA・YORA のリスクを算出した。また、mLOY と PRS の相互作用を検証するために、PRS 群 (0:低い群、1:高い群)と mLOY の CF が 5%より大きい群 (0:mLOY 陰性または mLOY-CF<5%、1: mLOY-CF>5%)の積である交互作用項を入れたモデルと入れないモデルの二つの統計モデルを、一元配置分散分析 (one-way ANOVA)を用いて比較した。

【結果】

RA サブセットの内訳は Set1 で LORA608 人、YORA1, 499 人、Set2 で LORA400 人、YORA1, 959 人であった。

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るのに対し(メタ解析、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 のいずれにおいてもリスクの低下を示した。

PRS の効果量は LORA では YORA よりも低く、LORA と YORA とで先天的遺伝リスクの違いも示唆された。一方、mLOY については、喫煙歴や PRS といった既知のリスクとは独立して作用しており、さらに LORA と YORA でリスクの方向が反対であった (LORA でリスク上昇、YORA でリスク低下)。

最後に mLOY と PRS の影響を詳細に検証した結果、LORA においては、低 PRS 群・高 PRS 群のいずれにおいても mLOY が陽性かつ CF に依存して、高いリスクを認めた。また、そのリスクの上昇の程度は、低 PRS 群で CF に依存して直線的な増加を示したのに対して、高 PRS 群では非直線的かつ急激なリスク増加を示した (低 PRS 群、mLOY 陽性; $OR=1.20$, $p=0.47$, $mLOY-CF > 5\%$; $OR=1.37$, $p=0.24$ 、高 PRS 群、mLOY 陰性; $OR=3.23$, $p=9.4 \times 10^{-11}$, mLOY 陽性; $OR=5.33$, $p=1.7 \times 10^{-17}$, $mLOY-CF > 5\%$; $OR=6.26$, $p=8.1 \times 10^{-19}$) ことから、PRS と mLOY が相互作用する可能性が示唆された。一方 YORA においては、低 PRS 群と比較して高 PRS 群で高いリスクを示したが、mLOY-CF に依存してむしろリスクの低下を認めた。(mLOY 陰性; $OR=5.44$, $p=1.6 \times 10^{-43}$, mLOY 陽性; $OR=3.34$, $p=5.2 \times 10^{-9}$, $mLOY-CF > 5\%$; $OR=3.21$, $p=1.1 \times 10^{-6}$)。One-way ANOVA によるモデル比較の結果、LORA において、PRS と mLOY における加法的相互作用が示唆された ($p=0.0036$)。

【考察】

本研究では、mLOY は LORA のリスクを上昇させるのに対し、YORA のリスクを低下させることが初めて明らかになった。また、先天的な遺伝要因と後天的な mLOY が独立して LORA のリスクとなるだけでなく、相互作用を介してリスクを増加させる可能性が示唆された。一方、YORA においてはこのような相互作用は示唆されなかった。mLOY の LORA と YORA に対する対照的な関連は、mLOY により LORA と YORA の病態の違いを説明できる可能性を示唆していると考えられる。また、LORA の発症に関連する環境要因として、免疫老化が考えられていたが、本研究の結果から、免疫老化の一つとして後天的な mLOY が関与している可能性が考えられる。

本研究の limitation として、男性 LORA のサンプル数が少ないことが挙げられる。本研究では独立した 2 コホートで検証して再現性を確認したものの、より大きなサンプルサイズによる検証が望ましい。また、mLOY と LORA との直接的な因果関係は検証できておらず、今後同一个人を経時的に追跡した解析を通じて、mLOY の有無と LORA 発症の因果を直接証明することが求められる。

【結論】

LORA の後天的なリスク因子として mLOY が同定され、YORA との違いを説明できる可能性が示唆された。