

27G-am09

TNFRSF1A の rs2284344 多型はインフリキシマブ治療抵抗性に関与する

○田添 優奈¹, 谷口 隼輔¹, 稲嶺 達夫¹, 近藤 新二¹, 磯本 一², 塚元 和弘¹ (¹長崎大院医歯薬, ²鳥取大医)

[背景・目的] 炎症性腸疾患のクローン病 (CD) の疾患活動性は, 炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の活性と相関し, 同因子を阻害する抗 TNF- α 抗体インフリキシマブ (IFX) はCDの治療薬として用いられている。患者の一部でIFXによる治療効果が得られないことから, 治療抵抗性の機序を解明するために, TNF- α 受容体であるTNFR1をコードする*TNFRSF1A*に着目し, 同遺伝子の一塩基多型 (SNP) の機能解析とIFX治療効果との相関解析を行った。

[方法] *in silico*解析により, *TNFRSF1A*内でrs2284344を含む4つのSNPsを機能SNPsとして選出した。各SNPのそれぞれのアレルについてルシフェラーゼを用いたレポーター遺伝子アッセイを行い, Jurkat細胞株とTHP-1細胞株における転写活性をアレル間で比較した。さらに, IFX治療を受けたCD患者127名のゲノムDNAを用いて, 機能SNPsとIFX治療効果との相関解析を行った。

[結果] Jurkat 細胞株において, *TNFRSF1A* の rs2284344 で, C アレルと比較してGアレルの転写活性が高かった。他の SNPs ではアレル間の転写活性に有意差はなかった。IFX 治療効果との相関解析では, rs2284344 の G アレルの頻度は治療抵抗群で有意に高かった (37.5% vs. 59.1%; $P = 0.048$)。

[結論] 本研究で, rs2284344 の G アレルを持つ CD 患者では, T 細胞系列の細胞において *TNFRSF1A* の発現が高く, TNF- α に対する感受性が高くなるため, IFX に対して治療抵抗性を示すと考えられる。今後, さらなる機能解析やより大きな集団で相関解析を行うことで, IFX の治療抵抗性の詳細なメカニズムの解明や治療効果を予測する遺伝子診断に応用できるかもしれない。