氏　名（本籍）	高（たか）　木（ぎ）　康（やす）　彦（ひこ）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	医博第　2634　号
学位授与年月日	平成21年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学位論文題目	日本人急性膵炎患者におけるTLR2，TLR4， CD14遺伝子多型の検討

（主　査）

論文審査委員　教授　下瀬川　徹　教授　上月正博

教授　海野倫明

論 文 内 容 要 旨

[背 景 ・ 目 的]

急性膵炎は膵臓の急性炎症性疾患であり，軽症例では保存的治療にて良好な経過をたどるが，重症例では約11%の死亡率となっている。急性膵炎の臨床経過は個々の間で大きく異なり，その原因や病態については未だに不明瞭ではあるが，おそらくは環境，代謝異常，遺伝子，そして感染性の要素を含んでいるものと考えられ，重症膵炎患者の生命予後改善には，膵炎重症化に関連する患者側背景因子の解明が重要であると考えられる。後期合併症の主なものとして敗血症や膵壊死感染が挙げられ，感染症合併に関わる患者側背景因子の解明が膵炎患者の生命予後改善に重要であると考えられる。

感染防御のため人には自然免疫機構が備わっており，その中心的役割を行う病原菌認識分子としてToll-like receptor（TLR）が知られている。ヒトでは現在10種類同定されている。それぞれ認識物質が異なり，TLR 2はグラム陽性菌のペプチドグリカンやリポタイコ酸，TLR 4はグラム陰性菌の細胞壁の特徴的な成分であるリポポリサッカライドを認識している。

CD 14は，単球やマクロファージで選択的に発現される表面タンパク質であり，TLR 2やTLR 4などのレセプターと結合し，細胞内のシグナルが伝達を介して，様々な炎症性サイトカインの発現を誘導し，炎症性疾患に関与すると考えられている。

急性膵炎の病態には遺伝的素因が関わっていると考えられており，先天性免疫反応に関わるTLR 2，TLR 4，CD 14の各遺伝子多型について急性膵炎との関連を調べた。

[対 象 ・ 方 法]

急性膵炎患者202例，健常者群286例を対象とし，対象者の末梢血よりDNAを抽出，*TLR 2* intron 2 GT repeatはキャピラリー電気泳動，他の遺伝子多型はPCR-RFLP解析にて多型の有無を判定した。GTリピート数は三峰性の分布を呈しているため，6－16リピートをSアレル，17－22リピートをMアレル，23－26リピートをLアレルと分類して比較検討した。またSS・SM・SL・MM・ML・LLのサブクラス分類も行い，合わせて検討した。血中sCD 14濃度はELISAキットにて測定した。

[結　　果]

急性膵炎患者において*TLR* 2 intron 2 GT repeatのSアレル頻度は健常者と比較し高頻度に認められ，ゲノタイプ別ではSS，SLタイプが急性膵炎患者に多い結果となった。mild acute pancreatitis群とsevere acute pancreatitis群との比較では各アレル，ゲノタイプともに頻度

差は認められなかった。病因別では健常者と比較しＳアレル保持者で特発性，アルコール性，および胆石性が多かった。また臨床項目の検討において仮性嚢胞形成，手術症例，CT グレードで，非保持者と比較しＳアレル保持者に有意差が認められた。感染症合併例とゲノタイプとの比較検討で関連は見られなかった。本検討における日本人急性膵炎患者では *TLR 2* Ｒ753Ｑ多型，*TLR 4* Ｄ299Ｇ及びＴ399Ｉ多型保持者は認められなかった。CD 14－260 C/T 多型では健常者と比較し急性膵炎群にＴアレル，TT ゲノタイプ，CD 14－550 C/T 多型ではＣアレル，CC ゲノタイプがそれぞれ高頻度であった。重症度毎の比較では各アレル，ゲノタイプともに頻度差は無かった。臨床項目の検討では－260 TT タイプは－260 CC タイプに比べ，CRP の平均値が高かった。両多型におけるハプロタイプ分類では，－260 TT・－550 CC タイプが多く，－260 CC・－550 TT タイプが少ない結果となり，両多型の関連が示唆されたが臨床項目との関連は認められなかった。血中 sCD 14 濃度は－260 TT タイプと－260 CT タイプ，および－550 CC タイプと－550 CT タイプで平均濃度を測定したところ，－550 CC タイプと－550 CT タイプとの間で平均濃度に有意差を認めた。

［結　　論］

TLR 2 intron 2 GT repeat 多型のＳアレル，CD 14－260 C/T 多型のＴアレル，CD 14－550 C/T 多型のＣアレルの存在は急性膵炎に関連している。

審 査 結 果 の 要 旨

［背景・目的］　急性膵炎は膵臓の急性炎症性疾患であり，重症例で約11％の死亡率となっている。急性膵炎の原因や病態は未だに不明瞭だが，遺伝子や感染性の要素を含んでいると考えられている。重症膵炎患者の後期合併症として敗血症や膵壊死感染があり，これら感染合併に関わる患者側背景因子の解明が生命予後改善に重要であると考えられた。感染防御のため人には自然免疫機構が備わっており，その中心的役割を行う病原菌認識分子として Toll-like receptor（TLR）が知られている。TLR 2はグラム陽性菌のペプチドグリカン，TLR 4はグラム陰性菌のLPS を認識している。CD 14は単球やマクロファージの表面に存在しており，TLR 2や TLR 4などのレセプターと結合し，炎症性疾患に関与している。急性膵炎の病態には遺伝的素因が関わっていると考えられ，先天性免疫反応に関わる TLR 2，TLR 4，CD 14の各遺伝子多型について急性膵炎との関連を調べた。

［対象・方法］　急性膵炎患者202例，健常者群286例を対象とし，対象者の末梢血より DNA を抽出，*TLR 2* intron 2 GT repeat はキャピラリー電気泳動，他の遺伝子多型は PCR-RFLP 解析にて多型の有無を判定し，血中 sCD 14濃度は ELISA キットにて測定した。

［結果］　急性膵炎患者において *TLR 2* intron 2 GT repeat の S アレル頻度は健常者と比較し高頻度に認められ，ゲノタイプ別では SS，SL タイプが多かった。mild acute pancreatitis 群と severe acute pancreatitis 群との比較では各アレル，ゲノタイプともに頻度差は認められなかった。病因別では健常者と比較し S アレル保持者で特発性，アルコール性，および胆石性が多かった。また臨床項目の検討において仮性嚢胞形成，手術症例，CT グレードで，非保持者と比較し S アレル保持者に有意差が認められた。感染症合併例とゲノタイプとの比較検討で関連は見られなかった。本検討における日本人急性膵炎患者では *TLR 2* R 753 Q 多型，*TLR 4* D 299 G 及び T 399 I 多型保持者は認められなかった。CD 14－260 C/T 多型では健常者と比較し急性膵炎群に T アレル，TT ゲノタイプ，CD 14－550 C/T 多型では C アレル，CC ゲノタイプがそれぞれ高頻度であった。重症度毎の比較では各アレル，ゲノタイプともに頻度差は無かった。臨床項目の検討では－260 TT タイプは－260 CC タイプに比べ，CRP の平均値が高かった。両多型におけるハプロタイプ分類では，－260 TT・－550 CC タイプが多く，－260 CC・－550 TT タイプが少ない結果となり，両多型の関連が示唆されたが臨床項目との関連は認められなかった。血中 sCD 14濃度を比較検討したところ，－550 CC タイプと－550 CT タイプとの間で平均濃度に有意差を認めた。

［結論］　*TLR 2* intron 2 GT repeat 多型の S アレル，CD 14－260 C/T 多型の T アレル，CD 14－550 C/T 多型の C アレルの存在は急性膵炎に関連している。

本研究は先天性免疫反応に関わる遺伝子多型と急性膵炎との関連を明らかにした仕事であり，その意義は深い。

本研究論文は，最終審査終了時点で，第一次審査において指摘された不備が適切に修正されており，審査の結果，本論文内容が十分学位に値する事が確認された。よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。