

| | | | | |
|----------|---|---------|---------|--------|
| 氏 名 (本籍) | まつ 松 | うら 浦 | まさ 真 | き 樹 |
| 学位の種類 | 博 士 (医 学) | | | |
| 学位記番号 | 医 博 第 2 6 9 7 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 | 日本人クローン病感受性遺伝子 (<i>TNFSF15</i> , <i>HLA-DQB1</i> , <i>TNFα</i>) と長期予後との関連について の検討 | | | |

(主 査)

| | | | | |
|--------|--------|----|--------|---|
| 論文審査委員 | 教授 下瀬川 | 徹 | 教授 佐々木 | 巖 |
| | 教授 本郷 | 道夫 | | |

論文内容要旨

【背景・目的】

炎症性腸疾患（以下 IBD）は原因不明の慢性難治性腸疾患で、その発症に遺伝的要因と環境的要因の双方が関与している多因子疾患である。1996 年以降、欧米で IBD 罹患同胞対を対象とした連鎖解析や相関解析が行われ、現在までに感受性座位として IBD1~14 が同定され、他の座位にも幾つかの感受性候補遺伝子が報告されている。*Tumor necrosis factor superfamily 15*（以下 *TNFSF 15*）は TNF superfamily（以下 TNFSF）の一つとして発見され、IBD、特にクローン病（以下 CD）の腸管病変部粘膜で強く発現していることが示されている。更に Ymazaki らにより、*TNFSF 15* はヨーロッパ人 CD のみならず日本人 CD とも強い相関を示す感受性遺伝子として報告された。しかし、*TNFSF 15* 遺伝子多型と日本人 CD との強い相関は示されているが、詳細な臨床表現型別解析、長期予後（累積非再燃率・累積非手術率）との関連性を検討した報告はない。そこで本研究の目的は、*TNFSF 15* と CD との相関について臨床表現型別に解析を施行し、長期予後との関連性について明らかにすることと、更に日本人クローン病感受性遺伝子として報告されている *HLA* 遺伝子多型、*TNF α* 遺伝子多型と長期予後との関連性について明らかにすることである。

【方 法】

当施設 Kakuta らの報告した CD 286 例のうち、臨床表現型・長期予後について検討可能であった CD 患者（*TNFSF 15* 遺伝子多型 255 例、*HLA* 遺伝子多型 222 例、*TNF α* 遺伝子多型 172 例、症例は重複している。）と健常対照者（以下 HC）277 例を対象とした。① *TNFSF 15* 遺伝子多型では、CD と最も強い相関を認めている -358 C/T（risk allele（C））について、集団遺伝学的パラメータとして遺伝子型相対危険度（Genotype Relative Risk、以下 GRR）、人口寄与危険度（Population Attributable Risk、以下 PAR）を算出した。次に risk homozygous 群（以下 RH 群：C/C 群 146 例）と non risk homozygous 群（以下 NRH 群：C/T 群 90 例および T/T 群 19 例）に分類し、2 群間で臨床表現型別解析、長期予後について比較検討を行った。臨床表現型別解析については、chi squared test、Fisher's exact test あるいは t 検定を用いて検討した。長期予後の解析については Kaplan-Meier 法を用いて検討した。② *HLA-DQ β 1* と *TNF α* についても、長期予後検討を行った。*HLA* 遺伝子多型では、CD と強い相関を認めている *DQ β 1*04* について、*DQ β 1*04* キャリアー群（111 例）、ノンキャリアー群（111 例）に分類し、*TNF α* 遺伝子多型では、CD と強い相関を認めているプロモーター領域 -857 T/C（risk allele（T））について、-857 T キャリアー群（64 例）、ノンキャリアー群（108 例）に分類し、それぞれ検討した。

【結 果】

① *TNFSF15*-358 C/T において、 GRR_1 (C/T 群に対する C/C 群の遺伝子型相対危険度) = 1.57, GRR_2 (T/T 群に対する C/C 群の遺伝子型相対危険度) = 3.18 となり, risk allele (C) を多く保持するほど CD 発症のリスクが高くなる遺伝子用量効果 (Gene dose effect) を認めた。CD 発症に対する risk allele (C) の PAR は 51.9% であった。臨床表現型別解析では, RH 群で NRH 群と比較して肛門部病変を有する CD 患者が有意に多かった (OR = 1.83, $P = 0.011$)。長期予後の検討では, RH 群が NRH 群と比較して有意に再燃までの期間が短かった (50% 非再燃期間: RH 群 24 ± 3.0 月, NRH 群 28 ± 4.9 月, $P = 0.033$) が, 累積非手術率は 2 群間で有意差を認めなかった。

② *HLA-DQ β 1*04* と *TNF α* プロモーター領域 (-857 T/C) は, キャリアー群とノンキャリアー群で累積非再燃率, 累積非手術率に有意差を認めなかった。

【結 論】

本研究により,

- I. *TNFSF15*-358 C/T において risk allele (C) の PAR は 51.9% と高値であり, 日本人の主要な CD 発症リスク因子である。
- II. *TNFSF15*-358 C/T において RH 群は NRH 群と比較して肛門部病変と相関を示す。
- III. *TNFSF15*-358 C/T において RH 群は NRH 群と比較して有意に再燃までの期間が短く, 一方 *HLA-DQ β 1*04* や *TNF α* プロモーター領域 (-857 T/C) は, 長期予後に影響を及ぼさないことが明らかにされた。

TNFSF15 は発症リスクに関連する感受性遺伝子のみならず, 肛門部病変を有する CD, 易再燃性と相関を認め, 疾患修飾遺伝子でもあることが示唆された。

審査結果の要旨

炎症性腸疾患（以下 IBD）は原因不明の慢性難治性腸疾患で、その発症に遺伝的要因と環境的要因の双方が関与している多因子疾患である。近年欧米で IBD 罹患同胞対を対象とした連鎖解析や相関解析が行われ、感受性座位として IBD1~14 が同定され、他の座位にも幾つかの感受性候補遺伝子が報告されている。*Tumor necrosis factor superfamily 15*（以下 *TNFSF15*）は TNF superfamily（以下 TNFSF）の一つとして発見され、クローン病（以下 CD）の腸管病変部粘膜で強く発現していることが示されている。*TNFSF15* 遺伝子多型と日本人 CD との強い相関は示されているが、詳細な臨床表現型別解析、長期予後（累積非再燃率・累積非手術率）との関連性を検討した報告はない。

本研究は *TNFSF15* と CD との相関について臨床表現型別に解析を施行し、長期予後との関連性について明らかにすることと、日本人 CD 感受性遺伝子として報告されている *HLA* 遺伝子多型、*TNF α* 遺伝子多型と長期予後との関連性について明らかにすることを目的とした。

臨床表現型・長期予後について検討可能であった当施設 CD 患者（*TNFSF15* 遺伝子多型 255 例、*HLA* 遺伝子多型 222 例、*TNF α* 遺伝子多型 172 例）と健常対照者 277 例を対象とした。

① *TNFSF15* 遺伝子多型では、先行研究で CD と最も強い相関を認めた -358/T（risk allele（C））について、集団遺伝学的パラメータとして遺伝子型相対危険度（Genotype Relative Risk; GRR）、人口寄与危険度（Population Attributable Risk; PAR）を算出した。次に risk homozygous 群（以下 RH 群：C/C 群 146 例）と non risk homozygous 群（以下 NRH 群：C/T 群 90 例および T/T 群 19 例）に分類し、比較検討を行った。臨床表現型別解析について chi squared test, Fisher's exact test, t 検定を用いて検討し、長期予後解析について Kaplan-Meier 法を用いて検討した。

② *HLA* 遺伝子多型では CD と強い相関を認めた *DQ β 1*04* について、*DQ β 1*04* キャリアー群（111 例）ノンキャリアー群（111 例）に分類した。*TNF α* 遺伝子多型では CD と強い相関を認めた -857 T/C（risk allele（T））について、-857 T キャリアー群（64 例）ノンキャリアー群（108 例）に分類し、それぞれ長期予後検討を行った。

その結果、① *TNFSF15*-358 C/T において GRR_1 （C/T 群に対する C/C 群の遺伝子型相対危険度）=1.57, GRR_2 （T/T 群に対する C/C 群の遺伝子型相対危険度）=3.18 となり、risk allele（C）を多く保持するほど CD 発症リスクが高くなる遺伝子用量効果を認めた。CD 発症に対する risk allele（C）の PAR は 51.9% であった。臨床表現型別解析で、RH 群で肛門部病変を有する CD 患者が有意に多かった（OR=1.83, $P=0.011$ ）。長期予後検討で、RH 群が有意に再燃までの期間が短かった（50%非再燃期間：RH 群 24 ± 3.0 月, NRH 群 28 ± 4.9 月, $P=0.033$ ）が、累積非手術率は 2 群間で有意差を認めなかった。② *HLA-DQ β 1*04* と *TNF α* -857 T/C は、キャリアー群とノンキャリアー群で累積非再燃率・非手術率に有意差を認めなかった。

以上より *TNFSF15* は発症リスクに関連する感受性遺伝子のみならず、肛門部病変を有する CD、易再燃性と相関を認め、疾患修飾遺伝子でもあることが示唆され、*HLA* 遺伝子多型や *TNF α* 遺伝子多型は長期予後に影響を及ぼさないことが明らかになった。これらは新しい知見である。

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。