

氏名	はん だ とも ひろ 半 田 知 宏
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2949 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Gene Polymorphisms of Co-Stimulatory Molecules (CTLA-4 and B7): Association with Clinical Manifestations in Patients with Sarcoidosis. (共刺激分子 CTLA-4 と B7 の遺伝子多型: サルコイドーシスの臨床像との関連)
論文調査委員	(主 査) 教授 松田文彦 教授 生田宏一 教授 三森経世

### 論 文 内 容 の 要 旨

サルコイドーシス(以下サ症)は、病変局所(特に肺)における CD4 陽性リンパ球、マクロファージの活性化と、引き続く類上皮細胞肉芽腫形成を特徴とする全身性炎症性疾患である。未だ原因は特定されていないが、人種差にみられる臨床像・予後の差異と、家族集積性から、その発症には環境要因に加え遺伝的素因が関与すると考えられている。サ症の病態から、リンパ球の活性化に関与する因子の遺伝子は、疾患感受性遺伝子の候補と考えられる。

ナイーブ T 細胞の活性化には、共刺激分子の相互作用が不可欠である。B7 分子 (CD80 と CD86)、CD28 は、それぞれ抗原呈示細胞、リンパ球に発現する共刺激分子であり、両者の相互作用によってリンパ球は活性化する。一方、Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) は活性化リンパ球に発現して B7 と結合するが、CD28 とは逆に T 細胞の活性化を抑制する。サ症においては肺胞マクロファージにおける B7 の発現が亢進している事が確認されており、これらの共刺激分子が病態に関与していると考えられる。自己免疫疾患において、CTLA-4 exon 1 の A/G 遺伝子多型の G allele が疾患の発症に関与するとの報告とあわせ、本研究では、B7、CTLA-4 の遺伝子多型がサ症の発症や病態に及ぼす影響について検討した。

サ症135例(平均年齢50.5歳, 男性60例), 健常者97例(平均年齢58.6歳, 男性76例)を対象に、PCR-RFLP法を用いて CTLA-4 exon1 の A/G 多型を調べた。疾患感受性への関与はケースコントロール関連分析法を用いて検討し、genotype の頻度をサ症, 健常者間で比較した。続いて、気管支肺胞洗浄液(BALF)のリンパ球数への影響について検討するため、サ症患者のうち67例において、BALF細胞プロファイル genotype 間で比較した。その結果、CTLA-4 exon 1 の genotype 頻度はサ症, 健常者間で有意差を認めなかったが、サ症の genotype G/G 群 (29例) では A/A 群 (11例) と比較して BALF リンパ球数, CD4陽性細胞数が有意に高値であった。

次に、B7 の遺伝子多型についても同様の検討を行った。対象はサ症146例(平均年齢51.2歳, 男性63例)と健常者157例(平均年齢48.2歳, 男性74例)。BALF細胞プロファイルはサ症62例にて検討した。既報にて日本人で報告されている B7 遺伝子の全ての1塩基遺伝子多型 (CD80 promoter 6 箇所, CD80 Exon3, CD86 Exon8 各 1 箇所) について検討した。CD80 promoter の多型は直接塩基配列決定法を用いて、CD80 Exon3, CD86 Exon8 の多型は Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP) 法を用いて調べた。その結果、いずれの genotype の頻度もサ症, 健常者間で有意差を認めず、またサ症の各 genotype 間で BALF リンパ球数に有意差を認めなかった。

以上より、CTLA-4 Exon1, B7 の遺伝子多型は、今回の検討対象においてはサ症疾患感受性に関連せず、唯一 CTLA-4 Exon1 の遺伝子多型が、疾患活動性の指標である BALF リンパ球数に影響する事が確認された。肺胞マクロファージにおける B7 の発現亢進, 活性化したリンパ球との CTLA-4 を介した相互作用は、サ症の肺肺炎形成過程において重要な要素であると考えられる。今後、サ症の病態における共刺激分子の役割について、遺伝子多型の関与も含めた更なる理解が必要で

ある。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、サルコイドーシス症例を対象に共刺激分子（B7 と CTLA-4）の遺伝子多型を解析し、疾患感受性や臨床所見との関連について検討したものである。

サルコイドーシスの発症には遺伝的素因が関与する事が認識されており、HLA を初めとするいくつかの遺伝子の多型が疾患感受性や人種差を含めた病変の発現の様態に影響することが報告されている。共刺激分子はリンパ球の活性化に不可欠な因子であり、サルコイドーシスの疾患感受性遺伝子の候補と考えられる。

本検討では、B7 遺伝子 8 箇所と CTLA-4 遺伝子 1 箇所の 1 塩基多型につき genotype の頻度を比較した。結果として、疾患群、健常者群間で差を認めず、これらの多型は疾患感受性には影響しないと結論された。疾患群の内、CTLA-4 exon 1 の genotype G/G 群では、A/A 群と比較して気管支肺胞洗浄液中のリンパ球数が高値であり、CTLA-4 exon1 の遺伝子多型はサルコイドーシスに見られる胞隔炎の程度に影響する事が確認された。

肺胞マクロファージにおける B7 の発現亢進と、活性化リンパ球に発現した CTLA-4 との相互作用は、サルコイドーシスの胞隔炎の形成過程において重要な要素であると考えられる。以上の研究は、サルコイドーシスの病態における共刺激分子の遺伝子多型の影響を検討したものであり、サルコイドーシスの免疫学的病態の解明に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年1月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。