

氏 名	伊 藤 功 朗
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2655 号
学位授与の日付	平 成 16 年 1 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	Risk and Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Gc-globulin 1F Allele. (慢性閉塞性肺疾患発症の危険性および重症度と Gc グロブリン遺伝子 1F アレルとの関連性)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 湊 長 博 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 発症の危険性および重症度と Gc グロブリン遺伝子 1F アレルとの関連性

【背景】 COPD の原因として喫煙や大気汚染が関与すると考えられているが、慢性喫煙者のうち COPD が発症するのは 10-20% 程度である。したがって、COPD はその発症に喫煙・環境に加え、遺伝子的素因が関与する多因子疾患と考えられる。候補遺伝子の一つに Group specific component (Gc) globulin (別名ビタミン D 結合蛋白) がある。その遺伝子多型は主として Gc*1S, Gc*2 の 3 種類からなり、COPD 発症の危険性との関連について確定的な結論は得られない。

【目的】 第一に、COPD 症例と健常喫煙者対照との間で Gc-globulin 遺伝子多型の頻度差について調査する。第二に、COPD 症例について、疾患重症度や進行速度と関連して、Gc-globulin 遺伝子多型の役割について検討する。

【対象と方法】 遺伝子研究に同意した COPD103 症例、喫煙者対照 88 名を対象とし、対象者の血液より抽出したゲノムから PCR 法により Gc-globulin 遺伝子の多型部位を含む領域約 460bp を増幅し、二種類の制限酵素 *Hae* III または *Eco* T141 で切断した。前者は Gc*1S のみを切断し、後者は Gc*2 のみを切断する。その断片をアガロース・ゲル上で電気泳動し切断パターンを検出した。臨床的検討としては COPD86 症例および喫煙者対照 21 名で肺機能検査を用いて、1 秒量 (Forced expiratory volume in one second (FFV₁)) の経年低下率 (dFEV₁ (ml/year)) を算出し、遺伝子検索結果と照合した。また、COPD85 症例において胸部 computed tomography (CT) 検査を施行し、コンピュータプログラムソフトを用いることによって肺気腫性病変の重症度の指標と判断された低吸収領域を算出したパラメータ (Low attenuation area (LAA)%, mean-CT score, average size of continuous LAA (CLAs)) などと、遺伝子検索結果とを比較検討した。

【結果】 Gc*1F ホモの個体が COPD 症例において喫煙者対照よりも有意に多くみられた (32% 対 17%, $p=0.01$, オッズ比 2.3)。COPD 症例において、Gc*1F アレルを有する症例 (Gc*1F(+)) は、それは有さない症例 (Gc*1F(-)) と比較して dFEV₁ が大きく、肺機能悪化速度が大きかった。CT を用いた検討では、Gc*1F(+) は mean-CT score が小さかった。また、LAA% が 60% 以上や mean-CT score が -940 以下で定義した重度の気腫病変をもつ確率が高く、CLAs で定義されると気腫病変サイズが大きかった。

【結論】 Gc-globulin 遺伝子多型と COPD 発症ならびに重症化の危険性との関連を検討した結果、Gc-globulin 1F アレルが COPD 発症、ならびに肺機能における年間 1 秒率低下、CT 所見上での気腫病変の強さに関与する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の遺伝的素因をテーマとしている。本疾患の病態には喫煙などの環境的要因と、個人の素因 (遺伝的要因) の両者が関わっているものと考えられている。本研究では後者に焦点をあて、慢性炎症と関連が深いマクロファージの機能に関わると考えられる蛋白 Gc グロブリンの遺伝子を検討した。この遺伝子と COPD との関連性は明確な結論がでていない。したがって、この遺伝子多型を検討する意義は十分にあるものと考えられる。遺伝子多型解析

の結果は、1Fホモの個体で本疾患のリスクが高いとするものであった。また、臨床像と遺伝子の関係を検討した点において、この研究の意義を見出すことができる。COPDの重症度の指標である経年的1秒量の低加速度を調査した結果、1Fアレルを持つ患者のほうが重症へと向かいやすいと判明した。また、過去の当教室で考案した肺気腫病変のHRCTによる定量的方法を用いて、気腫病変の重症度と遺伝子との関係を検討した。その結果、1Fアレルを持つ患者では重症の肺気腫病変を呈していることが判明した。

以上の検討には、1Fホモの個体とヘテロの個体の臨床像の違いの明確化や、実際の炎症細胞と遺伝子の関わりなどの課題が残されているが、本研究はGcグロブリンの1FアレルがCOPDの発症とその重症化に関して重要である、という示唆に富む内容となっている。

従って以上の研究は慢性閉塞性肺疾患発症に関する新たな機構の解明に貢献し呼吸器学に寄与するところが多い。従って、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15年11月19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。