

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	黄瀬 大輔
論文題目	NOD2 Gene Polymorphism was associated with prevalence and severity in Japanese COPD patients (NOD2 遺伝子多型と日本人 COPD 患者の発症および重症度との関連)		
(論文内容の要旨)			
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) において、喫煙は最も重要な危険因子である。しかし、全喫煙者の内で COPD を発症する者は 1-2 割であり、また、COPD 患者の近縁者では COPD 発症の危険が高いことから、遺伝的背景の関与が示唆されている。一方、細菌・ウイルス感染を主要因とする増悪は、COPD の臨床経過に重大な影響を与えることが知られており、COPD の病態には、これら病原体を認識するシステムである自然免疫システムが関与すると考えられている。 自然免疫システムにおいては、パターン認識受容体 (PRRs) が病原体に共通する分子パターンを認識し、炎症反応を惹起する。PRRs は大きく Toll 様受容体、NOD 様受容体、RIG 様受容体に分類される。 本研究では、NOD 様受容体である、<i>NOD1</i>、<i>NOD2</i> 遺伝子多型に注目し、COPD の病態との関連について症例対照研究を行った。 京都大学呼吸器内科を受診した 45 才以上で、喫煙歴 10 箱/年以上の COPD 患者 228 名 (患者群) と非 COPD 喫煙者 101 名 (対象群) を対象とした。研究参加の同意を得た上で、肺機能検査を施行し、採取した全血からゲノム DNA を抽出した。初めに、HapMap 計画の日本人データを参照し、<i>NOD1</i>、<i>NOD2</i> 遺伝子においてマイナー対立遺伝子頻度が 10%以上である一塩基多型 (SNP) を検討対象とした。その中から Haploview ソフトウェアを用いて <i>NOD1</i> について 6 か所、<i>NOD2</i> について 5 か所の Tag SNP を選択した。この 11 の Tag SNP について Taqman PCR 法をもちいて、患者群、対象群の遺伝子型を決定した。<i>NOD2</i> 遺伝子の SNP の中で、クローン氏病と関連する SNP が 3 か所報告されている。これら 3 つの SNP はマイナー対立遺伝子頻度が 10%未満であったため、制限酵素断片長多型の手法を用いて追加解析を行った。 解析を行った Tag SNP の内、<i>NOD1</i> 遺伝子については、患者群と対象群で、有意な差を認めなかった。<i>NOD2</i> 遺伝子については、解析を行った Tag SNP のうち、rs1077861 遺伝子型頻度が、患者群と対象群で有意に異なっていた (対立遺伝子頻度: 患者群 T 79%、A 20%; 対象群 T 87%、A 13%。 $P = 0.036$)。特に、COPD 患者群においては、この rs1077861 遺伝子に A を持つ者 (TA/AA 群) は T のみである者 (TT 群) と比較して有意に対標準 1 秒量 (TA/AA 群 50.8 ± 2.3、TT 群 57.2 ± 1.8、$P = 0.030$)、肺拡散能 (TA/AA 群 2.53 ± 0.14、TT 群 2.89 ± 0.10、$P = 0.036$) が低下していた。クローン氏病に関連する 3 つの SNP については COPD 患者群、対象群ともに検出しなかった。 そこで、この rs1077861 の遺伝子型が NOD2 の発現や機能に影響するかを COPD 患者の末梢血好中球を用いて RT-PCR 法で検討した。IFN-γ 刺激後の NOD2 遺伝子発現の変化は遺伝子型で差は認めなかったが、TNF-α 刺激後の NOD2 遺伝子発現の変化は TA/AA 群において、TT 群よりも有意に大きかった。NOD2 リガンドである MDP 刺激後の末梢血好中球における IL-8、IL-1 β 遺伝子発現には遺伝子型で			

差は認めなかった。
以上より、 <i>NOD2</i> 遺伝子における rs1077861 の遺伝子型が NOD2 発現に影響し、COPD 発症・進行に関与する可能性が示唆された。
(論文審査の結果の要旨)
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症及びその臨床経過に、遺伝的背景、呼吸器感染症の関与が示唆されている。中でも、増悪の主要因となる、細菌・ウイルス感染において、自然免疫受容体は宿主がそれら病原体を認識し、対応するためのシステムの一つとして重要である。
本研究では、自然免疫受容体を構成する <i>NOD1</i> 、 <i>NOD2</i> の遺伝子多型に注目し、COPD の病態との関連について COPD 患者 (患者群) と非 COPD 喫煙者 (対象群) を対象とした症例対照研究を行った。その結果、 <i>NOD2</i> の rs1077861 における遺伝子多型頻度が、患者群と対象群で有意に異なることを明らかにした。(対立遺伝子頻度 $p = 0.036$)。特に、COPD 患者群においては、この rs1077861 遺伝子に A を持つ者 (TA/AA 群) は T のみを持つ者 (TT 群) と比較して有意に対標準 1 秒量 ($p = 0.030$)、肺拡散能 ($p = 0.036$) が低下していることが明らかとなった。
さらに、rs1077861 は、COPD 患者の無刺激末梢血好中球における NOD2 の発現には関与していないが、TNF- α 刺激後の NOD2 の発現増加に関連しており、TA/AA 群において、TT 群よりも有意に大きいことが示された。
以上の研究は <i>NOD2</i> 遺伝子多型が COPD の発症・進行に関与する可能性を示し、COPD の病態の解明に寄与するところが多い。
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 23 年 12 月 22 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。
要旨公開可能日: 年 月 日以降