

医研193

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Gene Polymorphisms and Human T Cell Lymphotropic Virus-1 (HTLV-1) Infection; Their Associations with Hashimoto's Thyroiditis in Japanese Patients

[CTLA-4 遺伝子多型と HTLV-1 感染；日本人橋本病患者との関連]

琉球大学大学院医学研究科 生体制御系専攻

氏 名 友寄 毅 昭 

【 緒 言 】

橋本病は T 細胞が関与する自己免疫疾患である。沖縄県ではヒト T 細胞白血病ウイルス (human T lymphotropic virus-1: HTLV-1) 感染者が多い。橋本病発症には遺伝と環境が関与する。遺伝因子としては cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) がある。環境因子としては HTLV-1 が報告されている。CTLA-4 は活性化された T 細胞を抑制する。CTLA-4 は活性化した T 細胞上で B7 と結合し、T 細胞の活性化を抑制するシグナルである。橋本病をはじめ、バセドウ病、1 型糖尿病、アジソン病などの自己免疫疾患発症には CTLA-4 の promoter 領域 (-318 C/T), exon 1 領域 (+49 A/G), exon 4 領域 (642 マイクロサテライト AT 繰り返し) の遺伝子多型が関与する。一方、HTLV-1 感染は自己免疫性疾患発症に関係する。橋本病以外にも HTLV-1 関連ミエロパチーやぶどう膜炎などがある。CTLA-4 遺伝子多型も HTLV-1 もともに T 細胞を介して橋本病に関与する。HTLV-1 に感染した T 細胞が CTLA-4 による制御を受けていれば、

HTLV-1 陽性の橋本病ではある種の CTLA-4 遺伝子多型が多くなると考えられる。橋本病と CTLA-4・HTLV-1 の関連を調べた。

【対象】

HTLV-1 陽性橋本病患者 44 名, HTLV-1 陰性橋本病患者 99 名, HTLV-1 陽性コントロール 108 名, HTLV-1 陰性コントロール 91 名を対象とした。全症例沖縄県に在住していた。

【方法】

遺伝子多型の判定には restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いた。

【結果】

1) 橋本病患者ではコントロールに比べ, exon 1 領域の G allele 頻度が有意に高かった (67% vs. 53%, $P < 0.0001$)。しかし, promoter 領域の C/T 多型の頻度に有意な差は認めなかった。

2) HTLV-1 陽性橋本病患者は HTLV-1 陽性コントロールに比べ, exon 1 の G allele 頻度が有意に高く (67% vs. 53%, $P = 0.0377$), HTLV-1 陰性橋本病患者は HTLV-1 陰性コントロールに比べ, G allele 頻度

が有意に高かった (68% vs. 53%, $P=0.0041$)。

3) Promoter 領域 C/T 多型をみた。橋本病患者でも, コントロールでも, HTLV-1 陽性群でも, 陰性群でも, promoter 領域 C/T 多型には有意な差は認めなかった。

4) 橋本病患者でもコントロールでも CTLA-4 の promoter 領域, exon 1 領域の遺伝子多型の頻度は HTLV-1 陽性群と HTLV-1 陰性群間で差を認めなかった。

【 結 論 】

橋本病患者は CTLA-4 遺伝子の exon1 の 49 A/G 多型が関連している。しかし, promoter 領域の関連は認めなかった。橋本病の有無に関わらず HTLV-1 感染は CTLA-4 の遺伝子多型とは関連を認めなかった。HTLV-1 感染者では橋本病が多い。HTLV-1 感染は橋本病発症の純粹な環境因子であり, CTLA-4 遺伝子多型とは独立して発症に関与している。

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	友寄 毅昭
平成 14 年 5 月 22 日				
論文審査委員	主査教授	森 直 樹		(森)
	副査教授	有 泉 誠		(有)
	副査教授	龍 下 修 一		(龍)
(論文題目)				
Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Gene Polymorphisms and Human T Cell Lymphotropic Virus-1 (HTLV-1) Infection; Their Associations with Hashimoto's Thyroiditis in Japanese Patients				
(論文審査結果の要旨)				
研究に至る背景と目的, 研究内容, 研究成果の意義, 学術的水準につき検討し, 以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
<p>橋本病はT細胞が関与する自己免疫疾患である。橋本病発症には遺伝と環境の両因子の関与が示唆されている。Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) は免疫応答の誘導時および活性化後のT細胞活性化抑制シグナルを誘導する分子であり, CTLA-4遺伝子の多型性と自己免疫疾患発症のリスクに相関性があることが示されている。橋本病発症に関与するCTLA-4遺伝子多型にはpromoter領域(-318 C/T), exon 1領域(+49 A/G)およびexon 4領域(642マイクロサテライトAT繰り返し)の多型が報告されている。一方, 環境因子としてはヒトT細胞白血病ウイルス(human T lymphotropic virus-1: HTLV-1)感染者に橋本病発症例が多いことが既に報告されている。以上の事実より遺伝因子としてCTLA-4の発症感受性遺伝子を有し, かつ環境因子としてHTLV-1感染を有する例では橋本病の発症リスクが高くなると予想される。そこで橋本病発症とCTLA-4遺伝子多型およびHTLV-1感染の関連を検討した。</p>				

- 備 考
- 1 用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

2. 研究内容

HTLV-1抗体陽性橋本病患者44名, HTLV-1抗体陰性橋本病患者99名, HTLV-1抗体陽性コントロール108名, HTLV-1抗体陰性コントロール91名を対象とした。遺伝子多型の判定にはpolymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法を用いた。

- 1) 従来報告に一致して、橋本病患者ではコントロールに比べ、exon 1領域のG allele頻度が有意に高かった(67% vs. 53%, $P < 0.0001$)。しかし、promoter領域のC/T多型の頻度には有意差を認めなかった。
- 2) HTLV-1抗体陽性群においては橋本病患者はコントロールに比べ、exon 1のG allele頻度が有意に高かった(67% vs. 53%, $P = 0.0377$)。また、HTLV-1抗体陰性群においても橋本病患者はコントロールに比べ、G allele頻度が有意に高かった(68% vs. 53%, $P = 0.0041$)。
- 3) 橋本病患者, コントロール, HTLV-1抗体陽性群, 陰性群いずれの群でも、promoter領域C/T多型には有意差を認めなかった。
- 4) 橋本病患者およびコントロールのいずれの群においてもCTLA-4のpromoter領域およびexon 1領域の遺伝子多型の頻度はHTLV-1陽性群と陰性群間で差を認めなかった。

従来報告どおり橋本病の発症リスクとCTLA-4遺伝子のexon1の49 A/G多型との関連が示唆されたが、promoter領域の遺伝子多型との関連は認められなかった。さらに橋本病発症の有無に関わらず、HTLV-1感染の有無とCTLA-4遺伝子多型との関連は認められなかった。HTLV-1感染は橋本病発症の環境因子のひとつであり、CTLA-4遺伝子多型とは独立して発症に関与していることが示唆された。

3. 研究成果の意義と学術水準

CTLA-4遺伝子多型やHTLV-1感染は自己免疫疾患の原因の一つと考えられる。HTLV-1関連疾患の中でも甲状腺炎は脊髄症やぶどう膜炎に比べ、その発症機構の解析は著しく遅れている。本研究によりHTLV-1感染が疾患感受性遺伝子であるCTLA-4遺伝子の多型とは独立した橋本病発症の関連因子であることが明らかとなった。

本研究は、HTLV-1関連疾患や橋本病を含む自己免疫疾患の研究領域において示唆に富む内容を含み、国際的に評価できる。また、HTLV-1高浸淫地域である沖縄県の特徴をいかした研究とも言える。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格はA4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。