

町田治久 論文内容の要旨

主 論 文

Association of polymorphic alleles of *CTLA4*
with inflammatory bowel disease in the Japanese
(日本人における CTLA4 遺伝子多型と炎症性腸疾患との関連性について)

Haruhisa Machida, Kazuhiro Tsukamoto, Chun-Yang Wen, Yukiko Narumi,
Saburou Shukuwa, Hajime Isomoto, Fuminao Takeshima, Yohei Mizuta, Norio Niikawa,
Ikuo Murata, Shigeru Kohno.

The World Journal of Gastroenterology
長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授：河野 茂教授)

緒言

特発性炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎とクローン病は、消化管粘膜での T 細胞の活性亢進による生体防御および制御機能の破綻によって、慢性に持続する非特異的な炎症を特徴とする。両疾患とも発症機序は解明されていないが、環境因子と遺伝因子が関与している多因子疾患の一つである。両疾患の疾患感受性遺伝子座は複数報告されているが、日本人に特徴的な原因遺伝子や疾患感受性遺伝子は未だ同定されていない。今回我々は、潰瘍性大腸炎とクローン病の疾患感受性遺伝子を同定するために、その候補遺伝子として T 細胞の活性抑制系のシグナル伝達機構で重要な役割を果たす cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (*CTLA4*) 遺伝子に注目した。この遺伝子多型の出現頻度を疾患群と健常者群間で有意差検定をする相関解析を行った。

対象と方法

潰瘍性大腸炎患者 108 人、クローン病患者 79 人、コントロール群として健常者 200 人を対象とした。*CTLA4* 遺伝子上に存在する 4 カ所の遺伝子多型、(1)

promoter 領域内の position -318 でのシトシン(C)あるいはチミン(T)の一塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP) (2) exon 1 内の position +49 でのアデニン(A)あるいはグアニン(G)の SNP (3) 3'-untranslated region (3'-UTR)内の position +6230 での G/A SNP および(4) 3'-UTR での(AT)_n repeat marker の出現頻度を解析した。最初の 3 つの SNPs は PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP)法で、最後の(AT)_n repeat marker は変性シーケンスゲルを用いたフラグメント解析法で検出した。疾患群とコントロール群間、あるいは同一疾患の患者を臨床所見の違いにより分類したグループ間で、多型の出現頻度を二乗法とロジスティック回帰分析法を用いて有意差検定を行った。P < 0.05 を有意と判定した。

結果

4 つの多型のうち、position +6230 での G/A SNP において、遺伝子型 “ A/A ” の出現頻度がコントロール群と比較して、潰瘍性大腸炎患者群で有意に低かった（コントロール群 11.0%、潰瘍性大腸炎患者群 3.7%、P = 0.047、オッズ比 = 0.311）。その他の多型では両群間で出現頻度に有意差を認めなかった。クローン病患者群とコントロール群間でも 4 つの多型の出現頻度に有意差を認めなかった。

クローン病患者を臨床所見（発症年齢・性差・罹患範囲・手術の有無・瘻孔の有無）でグループ分けを行い、そのグループ間での遺伝子多型の出現頻度を解析した結果、position +49 での A/G SNP において、遺伝子型 “ G/G ” の出現頻度は、瘻孔を有さない患者（26.2%）と比較して、瘻孔を有する患者（48.6%）で有意に高かった（P = 0.0388、オッズ比 = 2.67）。その他の臨床所見と遺伝子型の出現頻度に有意差を認めなかった。また、潰瘍性大腸炎患者も同様に臨床所見（発症年齢・性差・罹患範囲・手術の有無）でグループ分けを行って相関解析を行ったが、有意差を認めなかった。

考察

CTLA4 遺伝子の position +6230 において遺伝子型 “ A/A ” は潰瘍性大腸炎に疾患抵抗性を示めた。言い換えると、その他の遺伝子型 “ G/G ” あるいは “ G/A ” は疾患感受性を示した。このことは、対立遺伝子 “ G ” を持つものは *CTLA4* 転写産物が減少するために、抑制機能が減弱して T 細胞活性が持続することで慢性持続炎症を引き起こすという Ueda らの報告を支持するものである。したがって、

CTLA4 遺伝子は潰瘍性大腸炎の疾患感受性遺伝子の一つであることが示唆された。しかし、我々の研究では潰瘍性大腸炎患者数が少ないため、さらに多くの患者集団か、または別の地域の患者集団での検討が必要である。

CTLA4 遺伝子の position +49 における遺伝子型 “G/G” は瘻孔を有するクローン病患者において多く認められた。遺伝子型 “G/G” と “A/A” とでは、T細胞内での遺伝子産物の分布に相違を認めるが、このことが瘻孔の形成に関与しているか不明で、今後更なる研究が必要である。また、クローン病患者では瘻孔形成は重症度の指標の一つであることから、遺伝子型 “G/G” は臨床経過における重症度を予測する新しい biomarker になるかもしれない。