

阿部 修平 論文内容の要旨

主 論 文

Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer

抗ウイルス作用を有する defensin beta 4 遺伝子のコピー数多型と
子宮頸癌の発症リスクとの関連に関する検討

阿部修平、三浦清徳、木下晃、三嶋博之、三浦生子、山崎健太郎、長谷川ゆり、
東島愛、城大空、佐々木健作、吉田敦、吉浦孝一郎、増崎英明

journal of human genetics • 2013 年掲載予定 [24 ページ]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻
(主任指導教員：増崎英明 教授)

緒 言

β -defensin 遺伝子群は、細菌、真菌、ウイルスに対して感染防御作用を有する。そのうち、defensin beta 4 遺伝子(*DEFB4*)は子宮頸部、内膜および腔粘膜に発現している。*DEFB4* を含む β -defensin 遺伝子群のうち 6 種類は、8p23.1 領域にクラスターとして存在し、コピー数多型(copy number variation: CNV)を形成している。また、*DEFB4* コピー数が上昇するほど遺伝子発現量は増加するため、その感染防御作用も増強すると考えられる。

子宮頸癌の発症要因の一つとして、発癌性ヒトパピローマウイルス(oncogenic human papillomavirus: HPV)の持続感染が挙げられる。HPV 感染例のほとんどは一過性感染に終わり、持続感染例のうち約 1%が子宮頸癌を発症するが、そこには環境要因や宿主側要因が関与する。宿主免疫に関わる human leukocyte antigen(HLA) class II 領域の様々な一塩基多型(single nucleotide polymorphisms: SNPs)は、HPV に対する感染防御作用を減少させ、子宮頸癌の発症リスクを増加させることが報告されている。すなわち、ウイルス感染防御に働く遺伝子群は子宮頸癌の発症に関わる宿主遺伝的要因になりうる。

本研究では、*DEFB4* コピー数多型と子宮頸癌の発症リスクとの関連を検証するため、HPV 持続感染のハイリスク集団である子宮頸癌例と健常女性とにおける *DEFB4* コピー数を測定し比較検討した。

対象と方法

本研究は、長崎大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会の承認と患者の同意を得た。子宮頸癌 204 例(子宮頸癌群)と健常女性 200 例(コントロール群)を対象とした。

コピー数多型を有する *DEFB4* を標的遺伝子とし、ヒトゲノム中に必ず 2 コピー存在するアルブミン遺伝子(*ALB*)を基準の遺伝子として選択した。*ALB* および *DEFB4* それぞれの primer と TaqMan probe を設計した。*ALB* が 2 コピーかつ *DEFB4* が 3 コピーのゲノム DNA をもとに、*DEFB4* がそれぞれ 2、3、4、5、6、7 および 8 コピーのものをそれぞれ同定して検量線を作成した。Comparative cycle threshold($\Delta\Delta CT$)法による相対定量を行い、各検体の *DEFB4* コピー数を測定した。統計学的解析には t 検定を用い、p 値が 0.05 未満の場合に両群間に有意差ありと判定した。

結 果

年齢、BMI、分娩歴、喫煙歴および低用量ピル内服歴について、子宮頸癌群とコントロール群とでは有意差は認められなかった。子宮頸癌群における *DEFB4* コピー数の平均値(標準偏差値)は 4.25(1.25)コピーであった。一方、コントロール群におけるそれは 4.69(1.45)コピーであり、両群間に有意差を認めた($p=2.77e-4$, t-test)。*DEFB4* 遺伝子が 4 コピー以下の集団のオッズ比(95%信頼区間)は 2.02(1.36-3.02)であり、5 コピー以上の集団のオッズ比である 0.49(0.33-0.74)より相対的に高かった。

考 察

これまで宿主側要因として様々な遺伝子群の SNPs と子宮頸癌との関連が報告されている。本研究では、新たに *DEFB4* コピー数の減少と子宮頸癌の発症リスクとの関連を見出した。すなわち、*DEFB4* コピー数の減少は、HPV 感染に対する防御作用が低下することに起因していると考えられた。*DEFB4* の作用機序は未だ解明されていないが、他の β -defensin 遺伝子群についても子宮頸癌の発症リスクに関与している可能性がある。また、コピー数多型には人種差や地域差が存在する事も報告されており、今後は人種差や地域差を考慮した研究を行うことも必要である。以上、私どもは *DEFB4* コピー数について子宮頸癌群とコントロール群とで比較し、*DEFB4* コピー数の減少は子宮頸癌の発症リスクの上昇に関連していることを報告した。