The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	一塩基多型による自己免疫性甲状腺疾患の予後予測検査法の開発に関する研究
Author(s)	井上, 直哉
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34269
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

〔 題　　名 〕

一塩基多型による自己免疫性甲状腺疾患の予後予測検査法の開発に関する研究

学位申請者　　井上　直哉

［背景］

自己免疫性甲状腺疾患(AITD)にはバセドウ病(GD)、橋本病(HD)があり、それらの予後は患者ごとに異なっており、その予測は困難である。我々は、今までに多くの免疫調節因子における遺伝子多型とAITDの予後との関連を明らかとしてきたが、これらの因子では予後予測検査法の開発には不十分である。したがって、さらなる免疫調節因子とAITDの予後との関連を明らかにする必要がある。今回、我々はAITD疾患感受性遺伝子 Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (*CTLA4*), Protein tyrosine phosphatase non receptor 22 (*PTPN22*)、CD40、Fc receptor-like 3 (*FCRL3*) 、Zinc-finger gene in AITD susceptibility region (*ZFAT*)、抗炎症性サイトカイン Interleukin(IL)-10、甲状腺特異抗原 Thyrotrophin receptor (TSHR)、T細胞の増殖・分化促進因子 CD24、赤血球増殖因子 Erythropoietin(EPO)を対象とした。

［対象と方法］

HD患者 144名［重症群（50歳以下で甲状腺機能低下症を発症した症例）61名、軽症群（50歳を超えても甲状腺機能正常な症例）56名］、GD患者194名［難治群（5年以上の抗甲状腺剤治療でもTRAbが陰性化しない症例）86名、寛解群（抗甲状腺剤治療で5年以内にTRAbが陰性化し、2年以上無投薬の状態でも甲状腺機能正常な症例）60名］および健常人103名を対象とし，*CTLA4* CT60(rs30807243)、+49A/G(rs231775)、-1147C/T(rs16840252)、-318C/T(rs5472909)多型、*PTPN22* -1123G/C(rs2488457)、SNP37(rs3789604)多型、*CD40* -1C/T(rs1883832)多型、*FCRL3* -169C/T(rs7528694)多型、*ZFAT* Ex9b-SNP10(rs16905194)、Ex9b-SNP2(rs1036819)多型、*TSHR* rs179247多型、CD24 +226C/T多型(rs8734)、EPO -1125G/T(rs1617640)多型を解析した。

IL10 -592A/C多型のタイピングにはダイレクトシークエンス法、それ以外の多型のタイピングにはPCR-RFLP法を使用した。

［結果］

1. *CD40* -1CC genotypeと-1C allele、 *FCRL3* -169TT genotypeがGDの難治性、*ZFAT* Ex9b-SNP10 TT genotypeとT alleleがHDの重症度に関係していた。
2. *TSHR* rs179247多型のAA genotypeがGDの早期発症・難治性、GG genotypeがHDの発症・重症度に関係していた。
3. *IL10* -592CC genotypeがHDの重症度に関係していた。
4. CD24 +226T carrier、EPO-1125GG genotypeがAITDの発症に関係していた。
5. *CTLA4* CT60多型がGD発症時のTRAb価と関係していた。

［結論］

(1) FCRL3、CD40はGDの難治性、ZFATはHDの重症度に関係しており、それぞれAITD予後に関係する遺伝子であった。

(2) CTLA-4、PTPN22、CD24、EPOはAITDの予後ではなく発症に関係する遺伝子であった。

(3) TSHRはAITDの発症と予後の双方に関係していた。

(4) IL-10は HDの重症度と関係していた。

(5) *CD40*、*FCRL3*、*ZFAT*、*TSHR*、*IL10*遺伝子に存在するSNPを応用することにより、AITD患者の予後予測検査法の開発につながると考えられた。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　井上　直哉　）
論文審査担当者	（職）　氏　名 主査　教授　岩谷　良則 副査　教授　木原　進士 副査　教授　三善　英知

論文審査の結果の要旨

自己免疫性甲状腺疾患(AITD)であるバセドウ病(GD)、橋本病(HD)の病態予後を予測することは現在の検査法では困難である。AITDの予後予測検査法に適応可能な因子を見つけ出すために、これまでにサイトカイン等の免疫調節因子との関連を解析し、予後予測検査への有用性を明らかとしてきた。本研究は、AITD疾患感受性遺伝子(CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, ZFAT)、抗炎症性サイトカイン IL10、甲状腺特異抗原 TSHR、T細胞の増殖・分化促進因子 CD24、赤血球増殖因子 EPO遺伝子に存在する一塩基多型とAITDの病態予後との関連を解析し、予後予測検査法への有用性を明らかとした初めての研究である。

本研究では、AITD疾患感受性遺伝子であるFCRL3発現の低い*FCRL3* -169TT genotype、*CD40*発現の高いCD40 -1CC genotypeの頻度がGD寛解群においてGD難治群よりも増加していたこと、*ZFAT* Ex9bSNP10多型のTT genotypeがHD重症群でHD軽症群よりも増加していたことから、FCRL3、CD40、ZFATがAITDの疾患感受性遺伝子ではなく病態予後に関係する遺伝子であることを初めて明らかとした。Genome Wide Association Studyなどの大規模研究によりこれらの遺伝子がAITDの疾患感受性に関係すると報告されているが、病態予後を判別しないまま解析を行うことで予後に関連する遺伝子を誤って感受性遺伝子と判定する可能性があることを本研究は初めて明らかとした。この点は、今後の遺伝子解析研究に対して重要な知見を与えるものと考えられる。

TSHR rs179247多型において、ST4レベルの高いタイプ(AA genotype)がGD患者、特にGD難治群で増加しており、一方、ST4レベルの低いタイプ(GG genotype)がHD患者、特にHD重症群で増加していた。本多型のように、1つの多型の産生能の異なるタイプが、GD・HDの発症や予後に関係するという報告は今までになく、本遺伝子多型は予後予測検査法に応用可能なだけではなく、GD・HDの発症および病態予後の機構を解明する上で重要な知見を与えるものと考えられる。

さらに、本研究ではCD24、EPOがAITDの疾患感受性、IL-10が橋本病の重症度にそれぞれ関係することも初めて明らかにした。

したがって、AITDの予後予測検査法の開発をさらに促進する上で、本研究は重要な知見を与えるものと考える。

以上のことから、本研究は博士(保健学)の学位授与に値すると考える。