

Title	Molecular Scanning of the Gene for Programmed Cell Death-1(PDCD-1) as a Candidate for Type 1 Diabetes Susceptibility
Author(s)	廣峰, 義久
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47556
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

氏 名	ひろ 廣 峰 義 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 0 9 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Molecular Scanning of the Gene for Programmed Cell Death-1 (PDCD-1) as a Candidate for Type 1 Diabetes Susceptibility (1 型糖尿病疾患感受性候補としての PDCD1 遺伝子の分子スキャンニング)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男 (副査) 教 授 宮崎 純一 教 授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

1 型糖尿病は膵 β 細胞に対する臓器特異的自己免疫疾患であり、その発症には複数の感受性遺伝子が影響する。ヒト 1 型糖尿病の最も強い疾患感受性遺伝子はヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen ; HLA) 領域に存在すると報告されているが、非 HLA 領域にも複数の疾患感受性遺伝子が存在する。しかし、これらで非 HLA 領域に存在する疾患感受性遺伝子については、insulin 遺伝子 (*INS*)、cytotoxic T lymphocyte antigen 4 遺伝子 (*CTLA4*)、ならびに protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 遺伝子 (*PTPN22*) を除いては明らかにされていない。未知の非 HLA 領域の感受性遺伝子を同定することは、1 型糖尿病の病態の理解を深めるだけでなく、1 型糖尿病の発症予防、治療にもつながるものと考えられる。

Programmed cell death-1 (PDCD1) は、B7-CD28 スーパーファミリーに属し、T 細胞の活性化を抑制するシグナルを伝達する抑制型補助シグナルレセプターの 1 つである。1 型糖尿病の疾患感受性に関連することが報告された CTLA4 遺伝子がコードする CTLA 分子もこの B7-CD28 スーパーファミリーに属し、PDCD1 と CTLA4 は構造上、あるいは機能面からも類似性する分子と考えられる。ヒトにおいて PDCD1 遺伝子の多型が自己免疫疾患である SLE と関連することが報告され、PDCD1 遺伝子が自己免疫疾患の疾患感受性に関与することが示唆されている。さらに自然発症 1 型糖尿病モデル NOD マウスにおいては *in vivo* で PDCD1 のシグナルを阻止することにより糖尿病の発症が促進されることが報告されている。以上の結果より、PDCD1 遺伝子は 1 型糖尿病の疾患感受性の候補遺伝子と考えられる。本研究では、ヒト PDCD1 遺伝子の分子スキャンを行うことにより、新規の遺伝子多型を検索し、さらにはその多型を用いて疾患との関連を検討することにより、PDCD1 遺伝子の 1 型糖尿病の疾患感受性への関与を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕

日本人 1 型糖尿病患者 16 名及び非糖尿病健常者コントロール 16 名を対象に PDCD1 遺伝子の全ての exon と exon-intron junction を含む、約 4000 塩基対の塩基配列を直接シーケンス法により決定し、新規の遺伝子多型を検索した。同定した多型について、日本人 1 型糖尿病患者 154 名、非糖尿病健常者コントロール 153 名を対象に、直接シー

クエンス法ならびに制限酵素断片長多型法を用いタイピングを行い1型糖尿病との関連解析を行った、

〔成績〕

PDCD1 遺伝子の exon を中心とする約 4000 塩基対の塩基配列を決定した結果、新規の多型 4 個を含む 10 個の多型を見出した。そのうちの 3 個の遺伝子多型は PDCD1 遺伝子の exon 内に存在したが、なかでも C7625T 多型はアミノ酸変異 (Alanine→Valine) を伴う多型であった。一方、欧米で SLE との関連が報告された PD1.3A 多型については今回解析した対象例の中では見出されず、本多型は日本人には存在しないことが明らかとなった。その他の同定した多型について日本人 1 型糖尿病患者 154 名、非糖尿病健常者コントロール 153 名、合計 307 名を対象に 1 型糖尿病との関連解析を行ったところ、検討した 10 個の多型と 1 型糖尿病の間には関連を認めなかった。

〔総括〕

ヒト PDCD1 遺伝子の分子スキャンを行った結果、新規の 4 個の遺伝子多型を含む 10 個の多型を同定した。これらの遺伝子多型は今回の検討では 1 型糖尿病と関連を認めなかったものの、今回の結果が今後の 1 型糖尿病あるいはその他の自己免疫疾患の遺伝的疾患感受性の検討に有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

1 型糖尿病は膵 β 細胞に対する臓器特異的自己免疫疾患であり、その発症には複数の感受性遺伝子が関与するが、その大部分は明らかとされていない。本研究は、自己免疫疾患の疾患感受性に関与が示唆されている Programmed cell death-1 (PDCD1) 遺伝子について 1 型糖尿病の疾患感受性への関与を検討したものである。日本人を対象に PDCD1 遺伝子の分子スキャンを行い、遺伝子多型を同定して 1 型糖尿病との関連解析を行った。その結果、欧米人との遺伝的背景の違いが明らかとなり、また 1 型糖尿病の疾患感受性への関与が示唆される多型を見出した。

以上の知見は本研究で初めて得られたものであり、得られた知見は今後の 1 型糖尿病あるいはその他の自己免疫疾患の遺伝的疾患感受性の検討に有用であるばかりでなく、その発症機序の解明にも寄与する情報を提供するものである、と考えられるため、学位に値するものと認める。