The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ステロイド性大腿骨頭壊死症発生に関与する遺伝的因子の検討
Author(s)	田村, 京子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48937
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、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

【13】

氏　　名	田　村　京　子（たむら きょうこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　２１８９６　号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**ステロイド性大腿骨頭壊死症発生に関与する遺伝的因子の検討**
論文審査委員	（主査） 教　授　岩谷　良則 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　三善　英知

論　文　内　容　の　要　旨

［目的］

ステロイドホルモン薬の作用および副作用の出現には個人差が存在し、その背景には何らかの遺伝的因子が存在していると考えられる。それら作用発現の１つであるステロイド誘発性の大腿骨頭壊死症（ON）発生と、グルココルチコイドの生体内での代謝および作用発現に関与しているグルココルチコイドレセプター（glucocorticoid receptor：GR）およびその転写制御蛋白との関連について、腎移植後患者と健常日本人で一塩基多型（SNP）を解析し検討した。検討した遺伝子は、GR（JST006606、JST032069）、CYP3A4（JST089336）、nuclear receptor coactivator 2（NCOA2）（JST067949）、cAMP-responsive element binding protein-binding protein（CBP）（JST103922）遺伝子である。

［方法］

GR、CYP3A4、NcoA2、CBP 遺伝子多型は日本人における SNP のデータベース（東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターと科学事業振興事業団の共同プロジェクトである JSNP データベース）から検索した。各遺伝子の SNP を含む部分に PCR プライマーを設定し、腎移植後患者および健常日本人より得たゲノム DNA を用いて PCR 反応を行った。PCR 産物を精製の後、ダイレクトシークエンス法により DNA 配列を検討した。検討対象は京都府立医科大学における腎移植後患者 157 名（男性 112 名、女性 45 名）で、そのうち ON 発生群は 34 名（男性 23 名、女性 11 名）、ON 非発生群 123 名（男性 89 名、女性 34 名）であった。また同時に健常日本人 76 名でも検討した。

［結果］

GR 遺伝子多型（JST006606、JST032069）、CYP3A4 遺伝子多型（JST089336）、NcoA2 遺伝子多型（JST067949）遺伝子と ON の発生とは有意な関係は認められなかった。CBP 遺伝子多型（JST103922）については腎移植後患者全体では、G/G 81.5%、A/G 18.5%、A/A 0%であり、健常日本人では G/G 82.9%、A/G 17.1%、A/A 0%であり、差を認めなかった。一方、腎移植患者のうち ON 発生群では G/G 67.6%、A/G 32.4%、A/A 0%、ON 非発生群では G/G 85.4%、A/G 14.6%、A/A 0%で、両者間に有意差を認めた（p＝0.018）。さらに、両群の年齢、性別およびステロイドホルモン投与量を加えた多変量解析でも同様の結果であった（p＝0.036）。CBP は 2442 アミノ酸よりなる核内蛋白で HAT（Histone acetyltransferase）活性を持つ。GR をはじめとする核内受容体や P53、Myo-D などの転写因子および TBP や TFⅡB などの基本転写因子と結合し、前者を介した遺伝子転写を制御する機能を有する重要な因子で

ある。

従って CBP は GR を介したステロイドホルモン作用発現に重要な因子の１つであるが、今回の検討では本遺伝子の多型とステロイドホルモンによる ON 発生に有意な関係を認めた。現在のところ、その機序は不明であるが、この多型がアミノ酸置換をしないこと、CBP 遺伝子の 3' 端近傍にあることから、CBP 遺伝子の mRNA の転写あるいは安定性に影響している可能性が考えられる。この点については、今後さらに検討が必要である。

［総括］

ステロイドホルモン薬投与患者において、ON 発生は重要な副作用の１つである。本研究により、CBP 遺伝子多型を検討することで ON 発生のリスクをあらかじめ予想できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

ステロイドホルモン薬が誘発する高血圧、骨粗鬆症や大腿骨頭壊死症などの出現には個人差が存在し、その背景には何らかの遺伝的因子が存在すると考えられている。しかし、そのステロイドホルモン薬と副作用との関連は不明な点が多く、確立された予防法や科学的、医療経済的に合理的な治療法がないのが現状である。

本論文ではグルココルチコイドの機能発現に関係するグルココルチコイド受容体（GR）遺伝子、CYP3A4 遺伝子、Nuclear receptor coactivator 2（NCOA2）遺伝子および cAMP-responsive element binding protein-binding protein（CBP）遺伝子の一塩基多型（SNP）について健常日本人での出現頻度の解析と、腎移植後患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症（ON）発生の関連についての検討を行った。GR、CYP3A4、NCOA2 遺伝子多型と ON の発生については有意な関係は認めなかった。それに対して、GR の転写共役因子の一つである CBP 遺伝子の A/G 多型について有意の差を認め（p＝0.018）、両群の年齢、性別およびステロイドホルモン投与量を加えた多変量解析でも同様の結果であった（p＝0.036）。これらの結果より、腎移植後患者においては、CBP 遺伝子多型で A/G を有する患者では有さない患者に比べて ON が発生しやすいと考えられる。ON にはステロイド反応関連因子の他に凝固・線溶系や脂質代謝系の遺伝子多型が複数関与していると考えられている。これらデータを集積して検討することで、確実な予防法と創薬の開発が期待される。

本研究は、ステロイドホルモン薬が誘発する ON の発生機序を示唆する originality の高い新知見であり、博士（保健学）の学位授与に値するものと考える。