

氏名(本籍)	にし お ゆう み 西尾祐美(埼玉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2919号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Mutation and association analysis of the interferon regulatory factor 2 gene (<i>IRF2</i>) with atopic dermatitis (アトピー性皮膚炎における <i>IRF2</i> 遺伝子の変異と関連解析)
主査	筑波大学教授 医学博士 住田孝之
副査	筑波大学助教授 医学博士 柴崎正修
副査	筑波大学講師 博士(医学) 範江林

論文の内容の要旨

(目的)

染色体4q35にある *IRF2* 遺伝子の変異を検索し、アトピー性皮膚炎との関連を検討する。アトピー性皮膚炎は、特徴的な皮疹と分布を示し、激しい掻痒を伴う湿疹を主病変とする疾患である。先進国では10-20%が罹患し、家族内発症を示す。Interferon regulatory factor (IRF) ファミリーは、IRF-1, IRF-2, ICSBP, p48, IRF-3, IRF-4, IRF-7, vIRFsからなる転写因子ファミリーで、インターフェロン (IFN) やウイルス感染に対する反応や細胞の成長を制御する。IRF-2はIRF-1によるIFN誘導遺伝子の転写活性化を阻害する転写抑制因子として同定された。IRF-1欠損によりTh2関連サイトカインの産生増加と、ナイーブT細胞およびTh1関連サイトカインの発現の低下がおこる。IRF-2欠損マウスではTh1分化不全やNK細胞の減少を示し、また、炎症性皮膚疾患を自然発症する。これらの研究結果からIRF-2がアトピー性皮膚炎の病態と関係する可能性がある。

(対象と方法)

1) アトピー性皮膚炎患者を発端者とする49家系180人を対象とした。対象者にはインフォームドコンセントを得た。発端者とその同胞の平均年齢は13歳、両親は平均42歳だった。アトピー性皮膚炎の診断はHanifin and Rajkaの診断基準に従って行った。2) 対象者の末梢血単核球からDNAを抽出し、*IRF2* 遺伝子の9つのエクソンすべてとプロモーター領域の1655bpをPCRで増幅した。3) Single-strand conformational polymorphism (SSCP) 法で変異の検出を行い、変異パターンのみられたサンプルはダイレクトシーケンス法で変異を確認した。4) 遺伝子型の決定は、制限酵素部位の獲得あるいは喪失により行った。5) 伝達不平衡テスト (TDT) は、GENEHUNTER version 2 programで行った。

(結果)

1) プロモーター領域に [-829C>T; -830C>T], -684C>T, -467G>A, エクソン9にサイレント変異921G>A (G248G) と3'非翻訳領域に1739(ATCCC) 8>6の計5つの遺伝子変異を検出した。2) これらのうち [-829C>T; -830C>T] と -684C>Tは頻度が少なかったため解析は行わなかった。3) 両親の-467G/A, 921G/A, 1739(ATCCC) 8-6多型の遺伝子型頻度はHardy-Weinberg平衡にあった ($P>0.05$)。4)

TDT解析から、-467Gアレルがアトピー性皮膚炎患者に優先的に伝達される傾向がみられた ($P = 0.02$, $P_c = 0.06$)。921G/Aと1739(ATCCC)8-6では有意な伝達はみられなかった。5)ハプロタイプTDT解析を行ったところ、-467G, 921A, 1739(ATCCC)8からなるハプロタイプ(GA8ハプロタイプ)が有意にアトピー性皮膚炎患者に伝達されていた ($P = 0.007$, $P_c = 0.03$)。

(考察)

-467G/A多型は既知の転写因子認識配列には相当しないが、転写因子結合部位予測ソフトのTFSEARCH解析から、この多型がupstream stimulatory factor (USF) 結合領域に当たると予測された。従って-467G/A多型は*IRF2*遺伝子の転写活性に影響を与える可能性がある。一方で、ハプロタイプのGGではなくGAがアトピー性皮膚炎と関連していることから、-467G/A多型が単独でアトピー性皮膚炎と関連しているのではないとも考えられる。つまり、GA8ハプロタイプと連鎖不平衡にある未知の変異あるいはGA8ハプロタイプそのものがアトピー性皮膚炎と関連している可能性もある。

IRF-2欠損マウスで自然発症する炎症性皮膚疾患の皮疹部の組織では、乾癬でみられる組織学的変化に似た表皮の肥厚を示す。最近の全ゲノム研究ではアトピー性皮膚炎に関連する領域として染色体3q21や1q21, 17q25, 20pが示されており、これらは乾癬の連鎖領域と一致する。アトピー性皮膚炎は乾癬とは異なる疾患だが、両者とも乾燥した、鱗屑を伴う皮膚と表皮の分化異常、T細胞性の炎症を特徴とする。我々のデータは、アトピー性皮膚炎が乾癬と共通する感受性遺伝子の影響を受けることを示唆する。

また、アトピー性皮膚炎では4番染色体に連鎖の報告はないが、同じアトピー性疾患である気管支喘息で4q35に連鎖の可能性が示唆されている。

アトピー性皮膚炎の病態における*IRF2*遺伝子-467G/A多型の役割を明らかにするためにはさらに研究が必要である。

(結語)

*IRF2*遺伝子のプロモーターおよびコード領域を変異検索し、*IRF2*遺伝子に5つの変異を検出した。伝達不平衡テスト(TDT)の結果、-467G/A多型のAアレルがアトピー性皮膚炎患者に伝達される傾向が見られ、GA8ハプロタイプでアトピー性皮膚炎患者に有意な伝達が見られた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、interferon regulatory factor2 (*IRF2*) 遺伝子の変異とアトピー性皮膚炎との関連を検討することを目的とした研究である。結果として、*IRF2*遺伝子に5つの変異を見出し、そのうち、-467Gアレルがアトピー性皮膚炎患者に優先的に伝達されていること、-467G, 921A, 1739(ATCCC)8からなるGA8ハプロタイプが有意にアトピー性皮膚炎患者に伝達されていること、を明らかにした。*IRF2*遺伝子がアトピー性皮膚炎の疾患感受性遺伝子の一つであることを示した価値ある論文である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。