

氏名(国籍)	ダグラス オセイ ヒアマン (ガーナ)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2725号
学位授与年月日	平成13年7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	Association of a novel point mutation (C159G) of the <i>CTLA4</i> gene with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in West Africans, but not in Chinese (中国人ではなく、西アフリカ人における <i>CTLA4</i> 遺伝子の点変異 (C159G) と I 型 (インスリン依存型) 糖尿病との関連)
主査	筑波大学教授 獣医学博士 八神 健一
副査	筑波大学教授 医学博士 山田 信博
副査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝年

論文の内容の要旨

(目的)

CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen - 4) 遺伝子は T 細胞の proliferation と apoptosis に関する receptor をコードする遺伝子であり、T 細胞による自己免疫疾患の原因遺伝子の 1 つと考えられている。これまでに、*CTLA4* 遺伝子の exon1 の A49G polymorphism が報告され、IDDM1 および IDDM2 の遺伝子領域と I 型糖尿病との関連、これらがヒト白血球抗原 HLA complex であることが明らかになっている。*CTLA4* は CD28 とともに染色体 2q33 に位置する遺伝子にコードされ、不活性型 T 細胞に発現する糖タンパクレセプターであり、抗原提示細胞 (APC) を介する細胞性免疫の regulation によってイニシャル T 細胞の活性化に重要な役割を有することも報告されている。これらは *CTLA4* 遺伝子の polymorphism と I 型糖尿病との重要な関連を示しているものである。本研究は、*CTLA4* 遺伝子の塩基 49 および 159 における点変異と I 型糖尿病との関連について、西アフリカ人と中国人の両民族間で比較、検討したものである。

(対象と方法)

西アフリカのガーナの I 型糖尿病小児 182 人、および健康な 0～15 歳の小児 201 人を対象とした。また、中国人対象者は、I 型糖尿病小児 350 人および健康な 0～15 歳の小児 (平均 7.4 ± 3.2 歳) 420 人であった。*CTLA4* 遺伝子変異を single-strand conformational polymorphism (SSCP) により分析し、その変異配列を sequencing で決定した。塩基 159 の未報告の変異と 49 の既知の変異における linkage disequilibrium の統計解析を実施し、 χ^2 検定により対照者と I 型糖尿病患者との遺伝子型の差について検討した。

(結果および考察)

PCR-SSCP と sequencing 解析により、二つの地域の対象において *CTLA4* 遺伝子の A49G における polymorphism を認めた。A49G polymorphism は中国人小児において I 型糖尿病に有意な関連 (OR: 1.78, 95% CI: 1.58 - 2.00) を示したが、西アフリカ人小児では有意な差を認めなかった。(OR: 1.17, 95% CI: 0.84 - 1.64)。西アフリカの I 型糖尿病において、*CTLA4* 遺伝子の塩基 C159G の遺伝子型分布に有意差を認め、PCR direct sequencing により、塩

基 159 において 3 つの遺伝子型の変異が見られた。この変異はこれまで未報告であり、西アフリカの I 型糖尿病患者では 30%、健康対照者では 12% を占めていた。一方、中国の I 型糖尿病患者では 12%、健康対象者では 6% であった。C159G の多型は CC、CG および GG であり、この結果は、アミノ酸コドン 53 において isoleucine から methionine への置換であった。CTLA4 遺伝子の C159G 変異は西アフリカの標本では I 型糖尿病と有意な関連 (OR: 2.10, 95%CI: 1.54 – 2.86) を示したが、中国の標本では有意な関連を示さなかった。この置換による免疫系や I 型糖尿病の病態への影響については今後の検討課題である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

(批評)

CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen – 4) 遺伝子は T 細胞の増殖やアポトーシスに關与するレセプターをコードする遺伝子であり、この遺伝子の polymorphism と I 型糖尿病との関連が示唆されている。本研究は、CTLA4 遺伝子の変異と I 型糖尿病との関連を西アフリカおよび中国の患者において検討し、民族的な相違を明らかにした論文である。これまでに分かっていた CTLA4 遺伝子の 49 番目の塩基の変異に加え、159 番目の塩基の変異を新たに見だし、それぞれの変異と I 型糖尿病の関連が民族間で異なることを明らかにした。貴重な臨床検体を分子疫学的な手法により解析し、糖尿病発症の遺伝的要因と民族的な生活習慣や環境要因との関連を示唆した興味深い研究と評価できる。

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。