

もろ はし かず あき

氏 名	諸 橋 数 昭
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第26号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in Japanese Patients With Sarcoidosis (日本人サルコイドーシス患者における血管内皮成長因 子の遺伝子多型)
論文審査委員	主査 教授 木 南 凌 副査 教授 下 條 文 武 副査 教授 鈴 木 榮 一

博士論文の要旨

目的：血管内皮成長因子(VEGF)は血管新生を促進し、血管透過性、単球の活動性と遊走を調整する。VEGFは肺胞マクロファージや内皮細胞でつくられているが最近サルコイド肉芽の上皮細胞、多核巨細胞において VEGF 遺伝子の転写と蛋白質の合成が上昇していると報告されている。また VEGF 遺伝子の-627 位、+813 位の 1 遺伝子多型が VEGF の産生と関係があると報告されている。我々は両者の遺伝子多型とサルコイドーシスの発症と進展の関係について検討した。

方法：対象は 103 人の日本人サルコイドーシス患者(男性 41 名、女性 62 名、平均年齢 45.1 ±15.4 才)とコントロールとして 146 人の健常人(男性 73 名、女性 73 名、平均年齢 43.0 ±10.3 才)とした。-627 位の遺伝子多型については Taq Man PCR 法を使用した。これはまず allele 特異的な Taq Man PCR プローブをそれぞれ設計し、その 5'末端に異なる蛍光色素を、3'末端に共通の蛍光色素をラベルし、このプローブを用いて PCR 反応を行いその蛍光種類にて目的の遺伝子多型を調べる方法である。+813 位については PCR 産物を Nla III 制限酵素にて切断しアガロースゲルでの電気泳動パターンより分類した。

結果：+813 位の allele 頻度においてはコントロール群ではサルコイドーシス患者群に比べて T allele を持つ個体が有意に高頻度であった ($p=0.005$ $P_c=0.020$ ボンフェローニ補正)。遺伝子型ではコントロール群で CT型が高頻度であったがボンフェローニ補正後は有意な差は認められなかった。-627 位については呼吸機能検査での FEV₁/FVC パーセントが GG 型で低かったが、その他に同部位の遺伝子多型とサルコイドーシスの発症、進展との関連は認められなかった。

考察：VEGF は Flt-1 レセプター、fetal liver kinase-1 レセプターを介して血管新生を促進し、血管透過性、単球の活動性と遊走を調整する。VEGF は肺胞マクロファージや内皮細胞でつくられているが Tolnay らはサルコイド肉芽の上皮細胞、多核巨細胞において VEGF 遺伝子の転写と蛋白質の合成が上昇しており Flt-1 レセプターの過剰発現が見られると報告している。最近 Watson らは VEGF 遺伝子の-627 位の G allele と末梢血の単球

における VEGF 産生の上昇が関係していると報告しており、Renner らは+813 位の T allele が健常人において VEGF の血清中の低濃度と関係があると報告している。今回の検討で +813 位における T allele がサルコイドーシスの発症を抑制している可能性が示唆された。遺伝子+813 位は転写促進蛋白 4 が結合する部位であり T allele はその結合性が減少して VEGF 遺伝子の転写が抑制されている可能性がある。またもう 1 つの可能性としてはこの部位とまだ発見されていない VEGF 遺伝子発現に関する部位との連鎖が考えられる。遺伝子-627 位については GG 型のサルコイドーシス患者において FEV₁/FVC パーセントの平均値が低かったが、その値は正常範囲内であり、CT 検査や気管支鏡検査などからも末梢気道病変を示唆するものは見られず、偽陽性である可能性が高いと考えられた。
結論：VEGF 遺伝子+813 位における T allele はサルコイドーシスの発症を抑制している可能性があるとの推測された。-627 位の遺伝子多型とサルコイドーシスの発症、進展との関連は認められなかった。

審査結果の要旨

肺胞マクロファージや内皮細胞でつくられる血管内皮成長因子 (VEGF) は血管新生の促進や血管透過性などを調節することから、サルコイドーシスの発症や進展に寄与する可能性がある。最近、VEGF 遺伝子の -627 位、+813 位の一遺伝子多型が VEGF の産生と関係があると報告され、申請者らはこれらの遺伝子多型と本疾患の発症および進展との関係について検討している。対象は 103 人の日本人サルコイドーシス患者と 146 人の健常人 (コントロールとして) とであり、多型検出には通常の方法を使用している。

結論として、+813 位に T allele をもつ個体がサルコイドーシス感受性 (実際は抵抗性) を示す、と主張している。確かに統計学的にも有意である。発症を抑制する理由付け、根拠として、Renner らの論文を引用している。すなわち、Renner らは健常人において +813 位の T allele が VEGF の血清中の低濃度と関連すると報告している。緻密に検討された結果を示し、今後の進展が期待できるとの感想をもった。

以上の結果を示したところに、博士論文としての価値を認める。