

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---------|----------------------------------|----|------|
| 報告番号 | 甲第 1224 号 | 氏名 | 金城 匠 |
| 論文審査担当者 | 主査 本田 孝行 副査 小泉 知展・関島 良樹・石井 晴之 | | |

(論文審査の結果の要旨)

CPFE は胸部 CT にて上葉優位に気腫性変化、下葉優位に線維化を伴う臨床症候群である。気腫性変化のみを伴う COPD とは異なる臨床的特徴を持つ。CPFE において気腫性変化に加えて線維化を発症する機序は明らかにされていない。RAGE は様々な細胞表面に発現するパターン認識受容体の一つであり、多因子のリガンドと反応し、様々なサイトカイン様活性を発揮することで組織リモデリングや炎症病態の形成に関与する。RAGE は肺組織に高発現し、COPD、特発性肺線維症、肺癌等の肺疾患との関連が報告されている。炎症のバイオマーカーと言われている sRAGE はリガンドを捕捉し、RAGE との相互作用を阻害するデコイレセプターとして働き、上述の肺疾患で低下することが報告されている。本研究では CPFE と COPD の病態の違いに RAGE をコードする *AGER* 遺伝子多型が関連するか検討した。

当院を受診した 50 歳以上で 10 pack years 以上の喫煙歴を有し、精密呼吸機能検査および胸部 CT が施行された CPFE 患者 111 例、COPD 患者 337 例を対象とした。*AGER* 遺伝子内の一塩基多型である rs2070600(Gly82Ser)、rs1800625、rs2853807 について TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法でアレルタイピングを行った。血清 sRAGE 値は ELISA 法によって測定した。

その結果、金城は次の結論を得た。

- CPFE 群と COPD 群の 2 群間において肺気腫の程度に有意差は認められなかった。2 群間において rs2070600 の遺伝子型頻度分布に有意差が認められ(P<0.033)、minor T allele が CPFE 群に高頻度で認められた(OR 1.84; Pc=0.015)。また、dominant model で minor T allele は CPFE と有意な相関を示した (OR 1.93; Pc=0.018)。
- COPD 群と比較して CPFE 群において血清 sRAGE は有意に低値であった(P=0.014)。CPFE 群において血清 sRAGE 値を目的変数とした重回帰分析を行ったところ、血清 sRAGE 低値は rs2070600 の minor T allele と有意な関連が認められたが(P=0.020)、COPD 群において有意な関連は認められなかった。

2 群間において肺気腫の程度に有意差は認められず、CPFE と COPD の相違点は肺の線維化の有無であることから rs2070600 の遺伝子型が CPFE における線維化に関連することが示唆された。また、CPFE 群における血清 sRAGE 値を目的変数とする重回帰分析で、rs2070600 の遺伝子型における minor T allele のみに有意な相関が認められことから、RAGE をコードする *AGER* 遺伝子多型 rs2070600(Gly82Ser)は CPFE の線維化の病態に関連していることが示唆された。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。