

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
<p>The Gly82Ser mutation in AGER contributes to pathogenesis of pulmonary fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) in Japanese patients</p> <p>(AGER 遺伝子の Gly82Ser 変異は日本人の気腫合併肺線維症における肺線維化に関与する)</p>	
(論文の内容の要旨)	
<p>【はじめに】気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema; 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慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; 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。The receptor for advantage glycation end products (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 soluble RAGE(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。【方法】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 人、COPD 患者 337 人を対象とした。胸部 CT における気腫性変化および線維化の程度を視覚的評価法によって評価した。血液検体より genomic DNA を抽出し、RAGE をコードする AGER 遺伝子(the gene encoding RAGE)内の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP)3 種類 rs2070600(Gly82Ser)、rs1800625、rs2853807 について、TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法 (StepOne Plus,ABI) 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。【結果】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(Odds Ratio[OR]1.84; $P=0.015$)。また、dominant model で minor T allele は CPFE と有意な相関を示した (OR 1.93; $P=0.018$)。解析した 3 つの SNP における遺伝子型と肺癌の間には有意な関連は認められなかった。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。【考察】rs2070600 の遺伝子型は特発性肺線維症、肺気腫、肺癌の病態に関連し、血清 sRAGE 値は特発性肺線維症、肺気腫、肺癌および rs2070600 の minor T allele の保有で低下すると報告されているが、一定の見解は得られていない。本研究では、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と推測された。CPFE 群において血清 sRAGE はより低値であったが、rs2070600 の minor T allele の頻度の相違、線維化の有無、肺癌の頻度の相違に関連していると推測された。そこで CPFE 群における血清 sRAGE 値を目的変数とする重回帰分析を行ったところ、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た。これらの所見より RAGE が CPFE における肺の線維化の病態に関連することが示唆された。【結論】RAGE をコードする AGER 遺伝子の SNP 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。</p>	