

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	小林 信 光
論文審査担当者	主 査 浅 村 英 樹 副 査 菅 野 祐 幸 ・ 野 見 山 哲 生
論文題目	Polymorphisms of the Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 Gene Are Associated with Resistance to High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE) in a Japanese Population: A Case Control Study Using Polymorphic Microsatellite Markers (日本人における高地肺水腫に対する疾患抵抗性と TIMP3 遺伝子多型との関連について: マイクロサテライトマーカーを用いた症例対照研究)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景・目的】高地肺水腫 (HAPE) は低酸素環境下で発症する非心原性の肺水腫である。その原因は、低酸素環境への曝露による肺血圧の亢進、肺血管透過性の亢進、肺胞上皮細胞の障害等が考えられているが、未だ未解明な部分も多い。HAPE では再発症例が多く、低酸素環境下に対する反応の個体差が原因の一つと考えられており、これまで HAPE 発症に関わる遺伝子の研究が多く報告されているが、報告の多くは本疾患発症に機能的に関与する一部の遺伝子解析である。発症原因に関わる遺伝子検索には染色体上を網羅的に検索する遺伝子解析が必要である。本研究では全ゲノムに存在する 400 種類のマイクロサテライト (MS) マーカーを用いて相関解析を行い、日本人の HAPE に発症に関与する可能性のある候補遺伝子を同定した。さらに候補遺伝子内に設けた一塩基多型 (SNP) を用いて詳細マッピングを行い、HAPE との関連につき検討した。</p> <p>【方法】研究対象は HAPE 既往者群 53 人 (HAPE-s) と、非発症者群 67 人 (HAPE-r) が対象である。HAPE-s は登山中に 2700m 以上で HAPE を発症し、信州大学医学部附属病院で治療を受けた患者である。HAPE-r は長野県登山協会および信州大学登山部に所属し、頻回に 3000m 以上の登山を行い、これまで高山病や心疾患の症状を起こしたことがない者である。研究対象者からは同意を得た上で静脈血を採取し、遺伝子を抽出した。これらの検体を MS マーカーと共に PCR で増幅した後、各マーカーのアリル頻度を用いて解析を行った。その結果 9 個のマーカーで両群間に有意差を認めた。その一つである D22S280 が内在する TIMP3 遺伝子 (<i>TIMP3</i>) に着目し、6 つの SNPs について遺伝子型タイピングを行い、両群の遺伝子頻度を比較した。</p> <p>【結果】MS 解析では 5 個のマーカーで有意に疾患感受性を、4 個のマーカーで有意に疾患抵抗性を認めた。そのうち疾患との強い関連を示した D22S280 に着目した。このマーカーとの、前後 100kbp の範囲に存在する候補遺伝子を検索し、<i>TIMP3</i> が検出された。また、D22S280 は <i>TIMP3</i> 内に局在することから <i>TIMP3</i> が HAPE 発症に関連する可能性があると考え、同遺伝子の関連性を確認するために SNP を用いた詳細マッピングを行った。その結果 <i>rs130293</i> が有意差をもって疾患関連性を認めた。アリル C の頻度は HAPE-s 群で有意に低く疾患抵抗性を示した (OR = 0.22, 95%CI 0.09-0.55)。また、ハプロタイプ解析では 3 つの SNPs (<i>rs738992</i>, <i>rs130287</i>, <i>rs130293</i>) より構成されたハプロタイプにおいて、CAC が HAPE-s 群で有意に低く、このハプロタイプが HAPE への疾患抵抗性に関連があると考えられた。</p> <p>【考察】今回我々は <i>TIMP3</i> の肺に関する報告に着目して SNPs 研究を行った。その結果、<i>rs130293</i> (T/C) のアリル C が HAPE に対して有意に疾患抵抗性であることを示した。これらの結果から、アリル C の存在が HAPE の発症に対して防御的な役割を果たしていると考えられる。<i>TIMP3</i> はいくつかある TIMPs のうち唯一細胞外質 (ECM) に強く結合し、MMP の活性を制御することにより健全な組織を維持する。<i>TIMP</i>/<i>MMP</i> システムの障害は、肺においては炎症や浮腫、気腫、線維化など様々な病態を引き起こすと考えられている。HAPE では肺血管の透過性が亢進し、肺水腫を起こすとされており、<i>TIMP3</i> の遺伝子多型による <i>TIMP</i>/<i>MMP</i> システムの不均衡が生じ、結果として肺血管に影響を及ぼすことより HAPE が発症する可能性があると考えられた。</p> <p>【結論】本研究により、HAPE に関連する可能性のある新しい遺伝子を明らかにした。また、<i>TIMP3</i> 遺伝子の SNP である <i>rs130293</i> のアリル C が日本人における HAPE の発症に対して疾患抵抗性であることを示した。</p>

