

氏名(生年月日)	岩 間 彩 香
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2391 号
学位授与の日付	平成 18 年 9 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Association of HLA-DR, -DQ genotype and CTLA-4 gene polymorphism with Graves' disease in Japanese children (日本人小児 Graves 病と HLA-DR, -DQ, CTLA-4 遺伝子多型との関連)
主論文公表誌	Hormone Research 第 63 巻 55-60 頁 2005 年
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 岩本 安彦, 高桑 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

Graves 病は白人や日本人成人において HLA や CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) 遺伝子との関連が報告されている。しかし、日本人小児においてはこれらの関係について未だ検討されていない。日本人小児期発症 Graves 病において HLA-DR, -DQ また CTLA-4 との関連の有無を検討した。

〔対象および方法〕

日本人小児期発症(発症年齢 3~16 歳)の Graves 病患者 43 人の HLA class II (DRB1, DQB1) と CTLA-4 exon 1 position 49 における遺伝子多型を調べ、正常対照と比較した。CTLA-4 遺伝子は PCR-RFLP 法 (polymerase chain reaction of genomic DNA and restriction fragment-length polymorphism analysis) を用いて同定した。制限酵素としては Itai を用いた。検査に際し、遺伝子検査の意義などを説明し、保護者から同意を得た。

〔結果〕

HLA-DRB1*0405 と DQB1*0401 の頻度は対照 (DRB1*0405 : 13.3%, DQB1*0401 : 13.0%) に比較して患者群 (DRB1*0405 : 26.7%, $p < 0.001$, DQB1*0401 : 25.6%, $p < 0.005$) で有意に高かった。また、CTLA-4 遺伝子多型については、AA 遺伝子型を持つものが患者群で明らかに少なかった。しかし、G 対立遺伝子と A 対立遺伝子の間には有意差は認めなかった。遺伝子型と性別、発症年齢、発症時の TSH 受容体抗体価に関連は認められなかった。

〔考察〕

今回得られた HLA 遺伝子型 DRB1*0405 と DQB1*0401 との関連は、日本人成人発症の Graves 病患者でも報告がなく、本症発症と遺伝子多型については、人種差以外に発症年齢とも関係があると考えられた。CTLA-4 の exon 1 position 49 の遺伝子多型における AA 遺伝子型が少ないことに関しては、成人発症においても、また異なる人種においても、類似した結果が報告されている。CTLA-4 遺伝子は活性化された T 細胞表面に存在し、T 細胞の活性化の抑制に重要な役割を担っている。今回の検討では、HLA と CTLA-4 遺伝子型の相互の関連は認められなかったが、疾患感受性 CTLA-4 遺伝子型をもつ患者には、疾患抵抗性 HLA-DQ 遺伝子型が多かったという報告もあり、Graves 病の発症には CTLA-4 などの HLA 領域以外の遺伝子の関与が必要なが示唆される。

〔結論〕

小児期発症 Graves 病の CTLA-4 遺伝子型は、異なる人種や民族で報告された成人発症例の結果と類似していた。一方、HLA-DRB1 と DQB1 遺伝子型に関しては、今までに報告のない独特のものであった。CTLA-4 と HLA は Graves 病の発症において異なった役割を持っていることが示唆された。

論文審査の要旨

本論文では、日本人小児期発症の Graves 病患者の HLA class II (DRB1, DQB1) と CTLA-4 exon 1 position 49 における遺伝子多型を調べ、正常対照と比較し、Graves 病との関連の有無を検討した。小児期発症 Graves 病の CTLA-4 遺伝子型は、異なる人種や民族で報告された成人発症例の結果と類似していた。一方、HLA-DRB1*0405 と DQB1*0401 の頻度は対照に比較して患者群で有意に高かった。この関連は、日本人成人発症の Graves 病患者でも今までに報告のない独特のものであった。本症発症と遺伝子多型については、人種差以外に発症年齢とも関係があると考えられた。

以上より、HLA-DRB1 と DQB1 遺伝子型に関しては、CTLA-4 と HLA は Graves 病の発症において異なった役割を持っていることが示唆されたと報告した。この点で本論文は価値がある。

25

氏名(生年月日)	鈴木 里香
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2395 号
学位授与の日付	平成 18 年 9 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	小児における血清 KL-6 値の基準範囲の設定および有用性に関する検討
主論文公表誌	日本小児科学会雑誌 第 105 巻 第 6 号 703-710 頁 2001 年
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 内山 竹彦, 伊藤 達雄

論文内容の要旨

〔目的〕

KL-6 は成人の間質性肺炎の血清マーカーとして有用性が報告されているが小児での報告は少ない。そこで、小児における血清 KL-6 値 (以下 KL-6 値) の基準範囲の設定および有用性を検討した。

〔対象および方法〕

1999 年 6 月から 2000 年 7 月までに受診した 410 例を対象とし、呼吸器症状を呈した呼吸器疾患群 111 例と非呼吸器疾患群 299 例の 2 群に大別した。KL-6 値測定は、静脈血の血清を使用し、サンドイッチ EIA 法による酵素免疫測定法 (Eitest KL-6®, エーザイ) を用いた。この際、保護者のインフォームドコンセントを得た。KL-6 値の基準範囲は Box-Cox 変換 (べき乗変換) を行い算出した。性別、年齢、白血球数、血清 CRP 値、血清 LDH 値と KL-6 値との関連、呼吸器疾患別の KL-6 値の検討は、Mann-Whitney の U 検定、Kruskal-Wallis 検定、Spearman の順位相関係数を使用した。

〔結果〕

小児における KL-6 値の基準範囲は 84.3~297.7 U/ml (中央値 154.0 U/ml) と算出され、性差、年齢による相違は認めなかった。KL-6 値と血清 LDH 値とは正の相関関係を認めしたが、血清 CRP 値、白血球数と相関はなかった。間質性肺炎では有意な KL-6 値の上昇を認め、活動性と平行して変動した。染色体異常症 8 例中 5 例が KL-6 高値であり、21 トリソミー 4 例中 3 例では症状、画像検査とも異常を認めなかったが高値を呈した。

〔考察〕

KL-6 は II 型肺胞上皮細胞などに発現している高分子糖蛋白抗原である。発育途上の小児において同細胞の肺における役割・分布の年齢変化についての報告はない。成人における KL-6 の基準範囲は 94.9~458.2 U/ml (中央