

学位授与番号	医博甲第1349号		
学位授与年月日	平成11年3月31日		
氏名	山崎 宏 人		
学位論文題目	再生不良性貧血患者における疾患感受性遺伝子の検討：熱ショック蛋白質70遺伝子および腫瘍壊死因子 α 遺伝子の多型性と免疫抑制療法に対する反応性		
論文審査委員	主査	教授	松田 保
	副査	教授	馬 淵 宏
		教授	小泉 晶 一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

再生不良性貧血患者では、健常人に比べてHLA-DR2抗原の保有率が高いことが知られているが、それ以外には疾患感受性遺伝子についての十分な検討は行われていない。本研究では、再生不良性貧血患者80名について、その病態への関与が知られている熱ショック蛋白質（HSP）70遺伝子のHSP70-2及びHSP70-Homと、腫瘍壊死因子（TNF） α 遺伝子のアリル（対立遺伝子）の組み合わせを決定したうえで、これらの違いが再生不良性貧血のかかりやすさと関係があるか否か、また、シクロスポリンや抗胸腺細胞グロブリン（ATG）などの免疫抑制剤に対する反応性に影響を及ぼすか否かが検討された。HSP70-2は8.5kbと9.0kbの2種類のアリルに分けられるが、再生不良性貧血患者におけるこれらのアリルの頻度は健常対照と同様であった。一方、9.0kbアリルを持つ再生不良性貧血患者は、このアリルを持たない8.5kbアリルのホモ接合体の患者に比べてシクロスポリンの奏効率が有意に高かった。しかし、HSP70-2のアリルの組み合わせの違いは、ATGに対する反応性には影響を与えなかった。また、シクロスポリンに対する高反応性のマーカーであるHLA-DRB1*1501が陽性の再生不良性貧血例の中でも、9.0kbアリルを持たない例では、シクロスポリンの有効率が低かった。さらに、再生不良性貧血の家系内発症を認めた4家系について、各家系の患者同士が共有するアリルを検索したところ、3家系6症例が9.0kbアリルを共有していた。したがって、HSP70-2の9.0kbアリルは免疫学的機序による再生不良性貧血の疾患感受性に関与していることが示唆された。同様の検討がHSP70-HomやTNF α 遺伝子についても行われたが、これらの遺伝子の多型性はシクロスポリンに対する反応性とは無関係であることが示された。

再生不良性貧血は多種多様の病態を示す症候群であるため、共通の特徴を持つ亜群を明らかにすることは、より良い治療法を開発するための手がかりとなりうる。今回行われた疾患感受性遺伝子の検討は、再生不良性貧血の治療法の選択に役立つばかりでなく、再生不良性貧血の免疫学的な病態を明らかにしていく上でも極めて重要な知見と考えられ、学位論文に値するものと判断する。