

平成20年 1月

万代真理 学位論文審査要旨

主 査 山 田 一 夫
副主査 入 澤 淑 人
同 村 脇 義 和

主論文

Association of functional gene polymorphisms of interleukin- 1β and transforming growth factor- $\beta 1$ with the progression of liver fibrosis in Japanese patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease

(日本人でのC型慢性肝疾患の肝線維化進行とIL- 1β 及びTGF- $\beta 1$ の機能的遺伝子多型との関連)

(著者：万代真理、村脇義和、岡本欣也、大谷英之、前田直人、湯浅勲)

平成19年12月 Yonago Acta medica 50巻 89頁～97頁

学 位 論 文 要 旨

Association of functional gene polymorphisms of interleukin-1 β and transforming growth factor- β 1 with the progression of liver fibrosis in Japanese patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease

(日本人でのC型慢性肝疾患の肝線維化進行とIL-1 β 及びTGF- β 1の機能的遺伝子多型との関連)

C型慢性肝炎での肝線維化の進行速度は、各個体で異なっており、ウイルス側の因子とともに、個体差の関与が推測されている。肝線維化過程には、各種のサイトカインが関与しているが、このうち炎症性サイトカイン Interleukin(IL)-1 β や、肝線維化促進性サイトカイン Transforming growth factor (TGF)- β 1が強く関与している。これらのサイトカインには、機能的遺伝子多型が存在しており、肝線維化進行との関連が検討されているが、一定の成績は得られていない。そこで今回、これらサイトカインの遺伝子多型とC型慢性肝疾患の肝線維化進行との関連について、横断的及び縦断的に検討を行った。

方 法

C型肝炎慢性肝疾患患者183例(93例慢性肝炎、90例肝硬変)を対象とし、遺伝子多型 IL-1 β -31 T/C、IL-1RN VNTR (variable number of tandem repeats)、TGF- β 1 +869 T/C について、PCR-RFLP法を用いて解析を行った。横断的検討では、慢性肝炎群と肝硬変群で機能的遺伝子多型の頻度を検討し、また慢性肝炎患者のうち長期間経過観察を行うことが出来た症例で、FibroIndex(AST、 γ グロブリン、血小板数を用いた線維化評価式)あるいは肝生検により、肝線維化進行群と非進行群に分け多型頻度を縦断的に検討した。

結 果

慢性肝炎群と肝硬変群でIL-1 β -31 T/C、IL-1RN、TGF- β 1 +869 T/Cの多型頻度を検討したが、両群で有意差は見られなかった。ただ、TGF- β 1 +869 C/Cが慢性肝炎群で多い傾向がみられた。さらに、肝硬変群をChild-Pugh分類により、grade Aとgrade B+Cに分けて検討した。IL-1 β -31 T/C、IL-1RN、TGF- β 1 +869 T/Cの多型頻度に有意差は見られなかったが、TGF- β 1 +869 C/Cが肝硬変の重症度が低いgrade A群で多い傾向がみられた。

縦断的検討では、FibroIndexを用いて5年間の経過観察で分けられた線維化進行群と非進行群で各多型頻度を検討したが、両群で有意差は見られなかった。肝生検例において、年

率の線維化の進行速度を多型別に検討したが、各多型で進行速度に有意差は見られなかった。しかし、TGF- β 1 +869 C/CでTキャリアと比べ、線維化進行速度が遅い傾向が見られた。

遺伝子多型と表現型との関連を検討するために、IL-1 β -31 T/C、IL-1RNの多型別に血漿中のIL-1 β の濃度を測定したが、IL-1 β -31 CキャリアとT/T、IL-1RN allele 2と他の多型の間では、IL-1 β の濃度に差は認められなかった。

考 察

一般にIL-1 β -31 T/C多型ではC alleleで転写活性が高く、これと完全連結不均衡をなしている-511 C/T多型での検討で、アルコール肝硬変でTキャリア(-31 Cキャリアに相当)の頻度が高いと報告されているが、今回の検討ではC型慢性肝炎と肝硬変で多型頻度に差を認めなかった。この成績はドイツ人での同様な検討および日本人での他の研究者による報告と一致していた。通常、慢性肝疾患では血清及び肝組織内でのIL-1 β の濃度が増加しているが、IL-1 β の遺伝子多型と肝線維化進行との関連は少ないと思われる。

IL-1RNはIL-1 β の生理活性を制御している。IL-1RN VNTRの多型では、allele 2でIL-1 β の活性が高いとされている。ドイツ人での検討では、このallele 2の頻度がC型慢性肝炎より肝硬変で高いと報告されている。これに対し、日本人で検討した他の報告では、F0-2とF3-4群で多型頻度に有意差はないとされており、今回の日本人の結果と一致するものであった。この原因としては、白人でIL-1RN allele 2/2の頻度が10-30%であるのに対し、日本人では0-2%しかなく、人種による多型頻度が影響していると考えられた。

TGF- β 1 +869 T/C多型では、肝線維化進展に関連しているとの報告がいくつか見られるが、その成績は一致していない。ドイツ人での検討では、+869 Cキャリアが線維化の進行したstage III/IVで多いとされている。しかし、日本人での他の研究者による検討では、同多型頻度と線維化の進行に関連は見られなかったとしている。線維化の進行速度を多型別に検討したドイツからの報告では、+869 Cキャリアで線維化の進行速度が速いとされている。今回の検討では、有意差はなかったが、+869 C/Cで線維化が遅い傾向が見られた。これらの結果の不一致の原因は不明であるが、人種や評価法、患者背景などが影響していると思われる。今後より大規模での検討が必要と思われる。

結 論

IL-1 β 、IL-1RN、TGF- β 1遺伝子多型とC型慢性肝疾患の肝線維化進行との関連を、横断的、縦断的に検討したが、明らかな関連はみられなかった。