

氏名・(本籍)	黄 杰 (中国)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第349号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成12年3月27日
学位論文題目	Possible association of CYP17 gene polymorphisms with the onset of rheumatoid arthritis (CYP17遺伝子多型と慢性関節リウマチの発症)
審査委員	主査 教授 上 島 弘 嗣 副査 教授 佐 藤 浩 副査 教授 福 田 眞 輔

論文内容の要旨

【目的】

慢性関節リウマチ (RA) は女性に多く、その発症や症状は妊娠、出産、閉経と関連する。また老年発症の RA では男女比が1対1に近づく。これらの臨床的特徴はその病態に性ホルモンが関与していることを示唆するが、その詳細は不明である。一方、RA には遺伝関係が認められる。以上のことは RA の病態に性ホルモンに関連した遺伝子が影響を与えている可能性を示す。

アンドロゲンやエストロゲンなどの性ホルモンはコレステロールからテストステロン、エストラジオールへと合成されるが、cytochrome P450c 17 α (CYP17) はテストステロン、エストラジオールなどの性ホルモン合成の key enzyme である。CYP17 遺伝子にはエクソン1の上流に遺伝子多型があり、この多型により Sp1 タイプのプロモーター配列が A1 アレルでは1カ所、A2 アレルでは2カ所となる。したがって A2 アレルでは CYP17 の量を介して血清性ホルモン濃度が高くなることが予想される。実際、A2 アレルを持つものはアンドロゲンやエストロゲンの血清濃度が高いという報告がある。

そこで血清性ホルモン濃度のマーカーとしての CYP17 遺伝子多型と RA の関連を調べた。

【方法】

当科リウマチ外来を受診した RA の診断基準を満たす RA 患者376例 (男性91例、女性285例) をケースとし、また健康診断を受診した959名 (男性380名、女性579名) をコントロールとした。RA 患者については発症年齢、血清リウマチ反応、リウマチ結節などの臨床指標を調べた。RA 患者およびコントロールより末梢血を同意の上採取した。

CYP17 遺伝子多型の解析は末梢白血球よりゲノム DNA を抽出、CYP17 遺伝子の遺伝子多型を含む遺伝子断片を PCR で増幅し、制限酵素切断片長多型により遺伝子型を決定した。

統計解析は各遺伝子型についての RA のコントロールに対するオッズ比 (OR) および95%信頼区間 (CI) を求めた。また臨床指標については t 検定、 χ^2 検定を用いた。RA は男性と女性で臨床像が異なるため、男女別々に解析した。

【結果】

各 CYP17 遺伝子型の頻度は男性、女性ともに RA 患者とコントロールとの間で有意な差はなかった。次に血清性ホルモン濃度は年齢により変化することに注目し、CYP17 遺伝子型と発症年齢との関連について検討した。その結果、女性 RA 患者では A2 アレルを持つ症例の平均発症年齢は43.9歳と、A2 アレルを持たない即ち遺伝子型 A1/A1 の症例の発症年齢の47.4歳より有意に低くなっていた ($p=0.038$)。男性 RA 患者でも同様の傾向を認めたが有意な差はなかった (50.1歳 vs 54.7歳、 $p=0.15$)。また女性 RA 患者を発症年齢の中央値45歳で若年発症と老年発症の2群に分けて検討すると、A2 アレルは老年発症を OR 0.63 (95%CI 0.41-0.95、 $p=0.026$) と有意に抑制した。血清リウマチ反応、リウマチ結節などの臨床指標については、男性、女性患者とも CYP17 遺伝子型

との関連はなかった。

【考 察】

現在までに RA 患者の血清性ホルモン濃度については多くの報告がある。それによると RA 患者ではコントロールと比較して血清アンドロゲン濃度が低く、血清エストロゲン濃度は差がないとするものが多いが、その結果は一定していない。これは血清性ホルモン濃度は変動するため、正確に評価しにくいことが原因のひとつと考えられる。

そこで今回の研究ではアンドロゲンやエストロゲンなど血清性ホルモン濃度の間接的なマーカーとして CYP17 遺伝子多型を用いた。その結果 CYP17 遺伝子 A2 アレルは女性 RA のより若年の発症と関連、反対に老年発症に抑制的に働くことを明らかにした。これは A2 アレルは若年の発症に関連、A1 アレルは老年発症に関連していることを示唆している。A2 アレルを持つものはアンドロゲンやエストロゲンなどの血清性ホルモン濃度が高いとされる。また血清エストロゲン濃度は若年女性では高いが、閉経とともに著明に低下する。したがって血清性ホルモン濃度が高いという遺伝背景 (A2 アレル) は血清性ホルモン (エストロゲン) 濃度の高い時期の発症と関連、反対に血清性ホルモン濃度が低いという遺伝背景 (A1 アレル) は血清性ホルモン (エストロゲン) 濃度の低い時期の発症と関連すると考えられる。一般にアンドロゲンは免疫系に抑制的に働き、反対にエストロゲンは亢進の方向に働くため、おそらくアンドロゲンとエストロゲンの不均衡が RA の発症に関与しているのではないかと推測した。

【結 論】

CYP17 遺伝子多型は女性 RA の発症と関連している。

論文審査の結果の要旨

本研究は、血清性ホルモン濃度のマーカーとしての CYP17 遺伝子多型と慢性関節リウマチ (RA) との関連を解明するため、末梢血より DNA を抽出し、CYP17 遺伝子多型の解析を行った。その結果、CYP17 遺伝子 A2 アレルは老年発症女性 RA を抑制した。A2 アレルを持つものはアンドロゲンやエストロゲンなどの血清性ホルモン濃度が高いとされる。またエストロゲンは免疫系を亢進させ、アンドロゲンはそれを抑制する。エストロゲンレベルが高い若年女性にあっては、A2 アレルを有することは、刺激抑制の両効果によって相殺されるが、エストロゲンレベルが低い高齢女性にあっては、アンドロゲンによる抑制作用が主に働くものと考えられる。これらの成果は、慢性関節リウマチ (RA) 治療のための基礎的データを与えるものである。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年2月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。