

(様式4)

## 学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

氏 名 印

(学位論文のタイトル)

The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of, chronic ITP

(サイトカイン多型はTh1/Th2の増加とITPの感染性、重症度に影響する)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

[序論] 慢性特発性血小板減少性紫斑病 (chronic immune thrombocytopenia: cITP) は、後天性の血小板減少症で、網内系の血小板破壊亢進や骨髄の血小板産生の低下が病因に関与する。cITP は、ヘルパーT細胞タイプ1 (Th1) 優位な免疫応答を示し、それは血小板を標的にした細胞傷害性T細胞や網内系のマクロファージの活性化への関与が示唆されている。cITP患者は、末梢血単核球 mRNA や血清の IFN- $\gamma$  の上昇や血清 IL-4 の低下が報告され、これらは Th1 優位な免疫応答を示す cITP の特徴と一致していると考えられる。しかし、Th1/Th2 サイトカインに影響を与える遺伝子多型が cITP の病態に関与しているかは明らかでなかった。本研究は、cITP に対し、IFN- $\gamma$ +874T/A、IFN- $\gamma$ R-611G/A、IL-4-590C/T、IL-4R $\alpha$ Q576R の4つの Th1/Th2 サイトカインおよびサイトカイン受容体の遺伝子多型を検討し、さらに Th1/Th2 比率を調べることにより、Th1/Th2 サイトカインのゲノムレベルでの cITP の病態への関与があるかを明らかにすることを目的とした。

[対象と方法] cITP と診断された患者 126 名と健常者 202 名を対象とした。IL-4 -590C/T (rs2243250)、IL-4R $\alpha$  Q576R (rs1801275)、および IFN- $\gamma$ R -611G/A (rs1327474)の遺伝子型の決定には PCR-RFLP 法を用い、IFN- $\gamma$  +874T/A (rs2430561)の遺伝子型の決定には allele-specific PCR 法を用いた。

cITP 患者を遺伝子型により 2 群に分け、血小板数や出血傾向などの臨床背景や、ステロイド治療、摘脾術、ピロリ除菌などの治療反応性について比較した。健常者と cITP 患者の末梢血 Th1、Th2 細胞比率をフローサイト

メリー法により測定し、健常者と cITP 患者の Th1/Th2 比、診断時の血小板数と血小板数最低値との関連を検討した。統計解析は遺伝子型頻度、アレル頻度については  $\chi^2$  検定を、臨床背景と治療反応性については  $\chi^2$  検定と t 検定を、Th1/Th2 比率については U 検定を使用し、*p* 値が 0.05 未満を有意差ありとした。

[結果] 健常者と cITP 患者における遺伝子型頻度の比較では、健常者に比べ cITP 患者は有意に高活性型である IL-4R $\alpha$  Q576R QQ 型が少なかった (cITP 患者: 69.8% vs. 健常者: 79.7%, *p*=0.04)。その他の多型については遺伝子型に頻度有意な差は認められなかった。cITP 患者において遺伝子型により臨床背景を比較したところ、高産生型である IFN- $\gamma$  +874T/A non-AA 型は AA 型に比較し血小板数最低値が有意に低値だった (non-AA 型:  $12.9 \times 10^9/L \pm 10.7 \times 10^9/L$  vs. AA 型  $19.4 \times 10^9/L \pm 18.9 \times 10^9/L$  *p*=0.045)。低産生型である IL-4 -590C/T CC 型の患者では高産生型である non-CC 型に比べ、ステロイド以外の治療を必要とする患者が多く、治療反応性は不良であった (CC 型: 52.9% vs. non-CC 型: 25.7%. *p*=0.04)。

Th1/Th2 比の検討では、cITP 患者は健常者に比べ Th1/Th2 比が高かった (cITP 患者: 31.4 vs. 健常者: 17.8, *p*=0.002)。さらに、cITP 患者の Th1/Th2 比 20 以上の群は、20 未満の群に比較して診断時血小板数 (中央値:  $22.5 \times 10^9/L$  vs.  $53.0 \times 10^9/L$ , *P*=0.02) や血小板数最低値 (中央値;  $13.0 \times 10^9/L$  vs.  $28.0 \times 10^9/L$ , *p*=0.04) が有意に低く重症であった。さらに、cITP 患者の高産生型である IFN- $\gamma$  +874T/A non-AA 型は AA 型に比較して Th1/Th2 比が有意に高かった (中央値; non-AA 型: 71.5 vs. AA 型: 27.5 *p*=0.04)。同様に高活性型である IFN- $\gamma$ R -611G/A non-AA 型は AA 型に比較して有意に高かった (中央値; non-AA 型 78.5 vs. AA 型 28.4 *p*=0.01)。その他の多型については、遺伝子型による Th1/Th2 比の違いは認められなかった。また、健常者についてはすべての多型で遺伝子型による Th1/Th2 比に差は認められなかった。

[結語] 今回の検討で、Th1/Th2 サイトカイン多型とその受容体多型は、cITP の罹患率や重症度に影響し、さらに Th1/Th2 比にも関与していることが示唆された。Th1/Th2 サイトカインはゲノムレベルでも cITP の病態へ関与することが示唆された。

1599/2000 文字