

中嶋一寿 論文内容の要旨

主 論 文

The Uteroglobin Gene G38A Polymorphism Is Not Associated with Kawasaki Disease

ウテログロビン遺伝子 G38A 多型には川崎病との関連は認められない

中嶋一寿、池田和幸、西村真二、柴田義貞、本村秀樹、大野拓郎、
在津正文、原寿郎、濱崎雄平、森内浩幸

(Acta Medica Nagasakiensia • Vol. 54 : 53-58, 2010 掲載)

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻

(指導教授：森内浩幸)

緒 言

川崎病 (以下 KD) は小児の急性血管炎症候群で、その病因はいまだ不明であるが、何らかの感染症が直接的または間接的に発症に影響を与えることが推測されているとともに、罹患率や重症度には免疫や炎症に関わる多数の遺伝子の多型 (SNP) が関与することが報告されている。

ウテログロビン (SCGB1A1, CC16, 以下 UG) はステロイドを誘導する多機能蛋白で、哺乳類の粘膜上皮から分泌され、内因性の免疫修飾・抗炎症作用を持つ。UG 遺伝子の SNP として、exon1 の非コード領域にある c. -26G>A SNP (rs3741240) がよく知られ、38A 変異が喘息や全身性エリテマトーデス、IgA 腎症 (以下 IgAN) への疾患感受性を高めることが報告されている。IgAN もまた原因不明の血管炎症候群の一つで様々な感染症が先行因子と考えられていることから、我々は UG 遺伝子多型が KD の遺伝的要因の一つであるかもしれないと考え検証を行った。

対象 と 方法

KD の診断は日本川崎病研究会の診断基準に基づいて行った。年齢、性別、冠動脈病変 (以下 CAL) の有無、治療内容などの臨床・疫学的データは後方視的に診療録から取得した。KD 患者数は計 170 人 (女性 58 人、男性 112 人) で、CAL なしの患者が 51 人 (30%)、CAL ありの患者が 119 人 (70%) であった。末梢血細胞からゲノム DNA を抽出し、SNP 領域を PCR で増幅し制限酵素 Sau96I で処理し、電気泳動で遺伝子型を判定した。健常対照には同

じ解析手法を用いた三研究の日本人の遺伝子多型のデータを用いた。

KD 患者における CAL 進展寄与因子を同定するために、各々の候補因子についてロジスティック回帰解析を行った。モデルの選択は赤池情報量基準によった。連続変数の分布は最小と最大で 4 分位にカテゴライズし、適当ならば箱ひげ図によって連続変数の分布を示した。相同性は群の数によって Wilcoxon 順位和検定と Kruskal-Wallis 検定によって検定した。群間のカテゴリーの頻度の比較は 2 × 2 表に対して Fisher の直接検定で、より大きな表では χ^2 乗検定を行った。ロジスティックパラメータの推定は最尤法に基づき、その信頼区間は尤度比検定で導き出した。計算には of SAS system の PROC UNIVARIATE, PROC FREQ, PROC NPAR1WAY と PROC LOGISTIC プログラムを用いた。結果は p-値が 0.05 未満ならば有意と考えた。

結 果

GG, GA, AA の UG 遺伝子型はそれぞれ 69, 66, 35 人の KD 患者で観察された。発症年齢や性別、発熱期間、白血球数、CRP、AST、ALT、総蛋白の分布は UG 遺伝子型で差はなかった。KD 患者における 38G と 38A アリルの頻度はそれぞれ 60%、40%で、4 研究間で有意な差はなかった。

CAL 進展例における UG 遺伝子型と臨床パラメータの検討では、発熱期間 ($P < 0.0001$) を除いて有意なものはなかった。ロジスティック回帰解析でも発熱期間だけが CAL 進展と関係しており、1 日発熱期間が長くなると CAL 進展の危険が 1.7 倍になると見積もられた (オッズ比=1.7 ; 95%信頼区間=1.42-2.05)。

考 察

これまでの疫学的・臨床的データは、何らかの遺伝的素因を有する個体に何らかの感染症が契機となって KD が発症することを示唆している。加えて免疫系、特に固有の粘膜系の大量の刺激が、KD の急性期に証明されている。これまで多くの免疫・炎症に関与する遺伝子の多型が KD の発症または重症化に寄与していることが示されてきたが、UG 遺伝子の多型は検討されていなかった。

その生理的作用や、別の全身性血管炎症候群である IgAN の重症化への関与から、UG の遺伝子多型が KD の発症や重症化に及ぼす影響に興味を持たれたが、本研究の結果、その関与は否定的であった。本研究の結果は KD と他の疾患で血管炎のメカニズムが異なることを反映しているのかも知れない。

最近の研究でも示されているように、本研究のロジスティック回帰解析は発熱期間と KD 患者における CAL 進展との関連を証明した。発熱期間の延長に関わる病態を解明することが、KD の重症化の阻止に繋がることが期待され、さらなる研究が求められる。