

氏名	みむら けんいち 三村 憲一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第463号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	間質コラゲナーゼ (MMP-1) およびストロメリシン-1 (MMP-3) の遺伝子多型と肝疾患進展との関連
学位論文審査委員	(主査) 村脇 義和 (副査) 入澤 淑人 應儀 成二

学位論文の内容の要旨

慢性肝疾患での肝線維化の進行には、成因自体と共に、各種の宿主側の因子が関与している。肝線維化過程では、細胞外マトリックス (ECM) の合成と共に分解系も強く関与しているが、分解に関与しているマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の MMP-1 (間質コラゲナーゼ) と MMP-3 (ストロメリシン-1) には遺伝子多型が存在し、転写活性に影響することが明らかにされている。今回、MMP-1 および MMP-3 の遺伝子多型を肝線維化の進行との関連を明らかにするため、慢性肝炎、肝硬変患者でのこれら遺伝子多型頻度を比較検討した。

方法

対象は健常者 166 名、慢性肝炎 107 例 (平均年齢 61 ± 13 歳、男性 50 例)、肝硬変 80 例 (平均年齢 65 ± 10 歳、男性 43 例) で検討した。慢性肝炎及び肝硬変の成因はともに HCV 感染が最も多くそれぞれ 65%、55%であった。

MMP-1 の遺伝子多型は、末梢血白血球より抽出した遺伝子 DNA 検体を用い、Dunleavy らの方法に従って 1G/2G を、MMP-3 の遺伝子多型は、Gnasso らの方法に従って 5A/6A を、PCR-RFLP 法で解析した。なお、MMP-1、MMP-3 の遺伝子多型と血中 MMP-1、MMP-3 濃度との関連について検討するため、血中 proMMP-1、MMP-3 濃度を測定した。

結果

健常者では 1G ホモ型が 20 例 (12%)、1G/2G ヘテロ型が 60 例 (36%)、2G ホモ型が 86 例 (52%) で、アレル頻度は 1G が 0.30、2G が 0.70 であった。慢性肝炎および肝硬変患者の遺伝子多型およびアレル頻度は、健常者との間に差を認めなかった。成因の影響を除くため、HCV 感染例のみで 1G 保因者と 2G ホモ型の 2 群に分けて解析したところ、有意差はないものの 2G ホモ型が肝硬変で多い傾向を認めた。肝病態の進行と MMP-1 遺伝子多型との関連を見るため、C 型肝硬変で 1G 保因者と 2G ホモ型の肝疾患重症度を比較したが、両群に差は認められなかった。

MMP-3 遺伝子多型は、健常者では 5A ホモ型が 5 例 (3%)、5A/6A ヘテロ型が 27 例 (16%)、6A

ホモ型が 134 例 (81%) で、アレル頻度は 5A が 0.11、6A が 0.89 であった。慢性肝炎では、健常者に比べて 5A 保因者の割合及び 5A アレル頻度が有意に高く、肝硬変でも同様の傾向が認められた。C 型慢性肝炎と C 型肝硬変で MMP-3 遺伝子多型の頻度に明らかな差は認められなかったが、ただ C 型肝硬変で、MMP-3 遺伝子多型と重症度との関連を検討すると、5A 保因者で、6A ホモ型に比べて Child-Pugh スコアが有意に高かった。

また MMP-1 および MMP-3 の遺伝子多型による転写活性の差が、血中 MMP 濃度に反映されるかを検討したが、遺伝子多型別で血中 MMP 濃度に明らかな差は認められなかった。

考 察

今回、MMP-1 および MMP-3 の遺伝子多型と肝線維化進行との関連について検討し、MMP-1 では転写活性の高い 2G ホモ型が肝硬変で多い傾向が認められ、MMP-3 でも転写活性の高い 5A 保因者で肝疾患に対する感受性が高く、肝硬変で重症例が多いことが明らかとなった。

MMP-1 は、肝臓では主として Kupffer 細胞、肝星細胞で産生されるが、肝線維化の進展とともに、血中 MMP-1 活性および濃度が低下することが報告されている。今回の検討では、予想に反して転写活性の高い 2G ホモ型が、肝硬変で多い傾向を認め、肝線維化が進行しやすいことが示唆された。MMP-3 は、広い基質特異性と他の proMMP を活性化することより病的状態における ECM 分解に重要な役割をなしているが、慢性肝疾患では肝病態の進行とともに血中および肝組織中の MMP-3 濃度が低下することが報告されている。今回の検討で、慢性肝炎と肝硬変との間で MMP-3 の遺伝子多型解析で差を認めなかったが、HCV 感染例のみで検討すると、5A 保因者で肝硬変が重症化しやすいことが示唆された。この所見は、原発性硬化性胆管炎および原発性胆汁性肝硬変患者で検討した従来の報告でも認められている。MMP-1 および MMP-3 とともに、転写活性の高いアレル保因者が重症化しやすい傾向が認められたが、この理由の一つには転写活性の高い群では病的状況下で MMP の産生が過剰となり、ECM 分解を介して炎症を誘導拡大し、その結果として肝病変の進展が促進されるものと推測される。

慢性肝炎、肝硬変患者で遺伝子多型別に血中 MMP 濃度を比較したが、明らかな差は認められなかった。この理由として、血清中には様々な形態の MMP が存在するが、今回用いた測定系では全ての MMP が検出できないためと推測された。

結 語

MMP-1 および MMP-3 の遺伝子多型が慢性肝疾患の病態進行と関連し、特に転写活性の高いアレル保因者で進行が早いことが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、慢性肝炎、肝硬変患者での MMP-1 および MMP-3 の遺伝子多型を解析し肝線維化の進行との関連を検討したものである。その結果、両酵素とも転写活性の高いアレルを有する MMP-1 の 2G ホモ型および MMP-3 の 5A 保因者で肝線維化の進行がより早いことが示唆された。

本論文の内容は、細胞外マトリックス分解酵素の遺伝子多型と慢性肝疾患での病態進行との関連を明らかにしたもので、慢性肝疾患の患者管理の上で貴重な情報となる可能性が明らかにされ、明らかに学術水準を高めたものと認める。