

平成25年1月

池淵雄一郎 学位論文審査要旨

主 査 松 浦 達 也
副主査 林 一 彦
同 村 脇 義 和

主論文

Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease

(C型慢性肝疾患患者におけるTIMP-1とTIMP-2の遺伝子多型と肝線維化進行との関連)

(著者：池淵雄一郎、石田千尋、岡本欣也、村脇義和)

平成25年 Biochemical Genetics 掲載予定

参考論文

1. 当院における潰瘍性大腸炎とクローン病の患者・臨床背景の検討

(著者：池淵雄一郎、八島一夫、今本龍、林暁洋、佐々木修治、武田洋平、松岡宏至、安部良、松本和也、香田正晴、河口剛一郎、原田賢一、村脇義和)

平成23年 消化管の臨床 16巻 101頁～104頁

学 位 論 文 要 旨

Association of TIMP-1 and TIMP-2 gene polymorphisms with progression of liver fibrosis in patients with type C chronic liver disease

(C型慢性肝疾患患者におけるTIMP-1とTIMP-2の遺伝子多型と肝線維化進行との関連)

近年、慢性肝疾患での肝線維化と細胞外マトリックス代謝関連因子の機能的遺伝子多型との関連が検討されている。細胞外マトリックスの分解にはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)が強く関与しているが、この生物学的活性は、特異的阻害因子であるTissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)により規制されている。TIMPにはTIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4が知られているが、このうちTIMP-1とTIMP-2が肝臓で重要とされている。本研究ではTIMP-1とTIMP-2の遺伝子多型とC型慢性肝疾患における肝線維化進行の関連について検討した。

方 法

C型慢性肝疾患患者188例(慢性肝炎95例、肝硬変93例)を対象とした。遺伝子DNAは、末梢血白血球よりDNA抽出キットを用いて抽出した。TIMP-1 372 T/C遺伝子多型の解析はPCR法によって、TIMP-2 -418 G/C遺伝子多型の解析はPCR-RFLP法により解析した。なお、TIMP-1の遺伝子多型はX染色体に存在するため男性と女性に分けて検討した。肝線維化進行速度は、5年間経過を観察し得た50例のC型慢性肝炎患者で、肝線維化指数(Forns index、FibroIndex)を用いて算出した。

結 果

C型慢性肝炎患者とC型肝硬変患者の間で、TIMP-1およびTIMP-2の遺伝子多型頻度およびアレル頻度を比較したがTIMP-1およびTIMP-2とも両群間で有意な差を認めなかった。5年間経過観察し得たC型慢性肝炎患者で、遺伝子多型と肝線維化速度を検討した。TIMP-1では、男性、女性に分けて、TキャリアとCホモで肝線維化指数値の変動、肝線維化不変群と進行群の割合を検討したが、明らかな差を認めなかった。TIMP-2では、GホモでCキャリアに対して有意に肝線維化指数の増加を認め、Gホモでは肝線維化進行群が多いことが示された。C型肝硬変患者で遺伝子多型別で臨床所見について検討すると、TIMP-1の男性において、TキャリアはCホモに比べて有意に若く肝硬変と診断されていた。ただ、女性ではこの所見は

認めなかった。TIMP-2ではGホモでアルブミン値が有意に低下しており、ICG-R、Child-Pughスコアも高い傾向を認めた。

考 察

本研究はTIMP-1 372 T/CとTIMP-2 -418 G/Cの遺伝子多型と、C型慢性肝疾患患者における肝線維化の進行について検討し、TIMP-2 -418 Gホモにおいて肝線維化進行が速いことを認めた。

TIMP-1には、19 C/T、261 C/T、372 T/Cの3つの遺伝子多型が知られている。このなかで372 T/Cは他の二つの遺伝子多型に比べて多型頻度が高い。これまでTIMP-1遺伝子多型と肝線維化についての報告はないが、炎症性腸疾患の検討では感受性に転写活性が低いTIMP-1 Tアレルが関連しているとの報告、全身硬化症患者での検討では男性の場合Cキャリアが多いとの報告がある。今回の検討では男性でTIMP-1 372 Tキャリアでは肝硬変診断時の年齢が若かった。ただ、女性では有意差は認めなかった。男女間の差異の明確な理由は不明であるが、TIMP-1遺伝子はX染色体上に存在するため、男性は、ヘテロ接合体を形成せず、多型による転写活性への影響が明確に現れる可能性が考えられた。

TIMP-2 -418 G/CはTIMP-2遺伝子のプロモーター領域のSp1 binding siteに位置し、GアレルはCアレルに比べて転写活性が高いとされる。TIMP-2の遺伝子多型と慢性炎症性疾患の関連については慢性閉塞性肺疾患や子宮腺筋症等においていくつかの報告があるが、結果については疾患によって異なっている。C型慢性肝疾患での本研究における検討では、転写活性の高いGアレルで肝線維化進行が速いことが示され、GホモでMMPの活性化抑制により肝線維化が促進されることが示唆された。TIMP-2はMMP-2に対しTIMP-1の約10倍高い親和度があり、MMP-2活性を強力に抑制している。実際に動物モデルにおいてTIMP-2の過剰発現はMMP-2の反応基質であるIV型コラーゲンの蓄積とそれによる組織線維化を促進したとの報告がある。

結 論

TIMP-1およびTIMP-2の遺伝子多型はC型慢性肝疾患の肝病変の進展に関連しており、特にTIMP-2 -418 Gホモでは肝線維化進行速度が速いことが示唆された。

審査結果の要旨

本研究はC型慢性肝疾患188例を対象としてマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の特異的阻害因子であるTissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1、TIMP-2の機能的遺伝子多型とC型慢性肝疾患の進展との関連について検討したものである。その結果、慢性肝炎群と肝硬変群で遺伝子多型の頻度に明らかな差を認めなかったが、肝硬変患者のうち転写活性の高いTIMP-2 -418 Gホモで肝実質機能の低下が認められた。またTIMP-2 -418 GホモでCキャリアに対して有意に肝線維化指数の増加を認め、Gホモでは肝線維化進行群が多いことが示された。本論文の内容は、C型慢性肝疾患における肝病変の進展に、TIMP-2の機能的遺伝子多型が関与しており、転写活性の高いTIMP-2の遺伝子多型では肝病変進展の危険性が高いことを明らかにしたものであり、C型肝炎の患者管理に関して、明らかに学術水準を高めたものと認める。