

研 第322号

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Association of an A/C single nucleotide polymorphism in programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) gene with Graves' disease in Japanese patients  
(日本人における programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) 遺伝子の A/C 遺伝子多型とバセドウ病の関連について)

氏名 林美奈 

## 【 目的 】

免疫制御機構や自己免疫寛容機構の1つに programmed cell death 1 ligand (PD-L1)、programmed cell death 1 (PD-1) を介したシグナルがある。PD-L1 は PD-1 の ligand である。PD-L1 は抗原提示細胞や組織実質細胞（心臓、脾臓、胸腺、腎臓など）に発現し、PD-1 は T, B 細胞に発現している。これらが結合することにより、細胞活性化が抑制される。PD-L1/PD-1 蛋白の機能や発現が減少すれば、免疫は過剰にはたらく。PD-L1/PD-1 系の異常で免疫過剰状態や自己免疫疾患の発症が起こる。PD-L1/PD-1 系の異常と自己免疫疾患（autoimmune encephalomyelitis、SLE、Sjogren 症候群など）との関連が報告されている。

自己免疫疾患と免疫を制御する遺伝子の多型について、その関連性が報告されてきた。Prokunina らは PD-1 遺伝子多型と SLE 発症の関連性を示した。しかし、PD-1 の ligand である PD-L1 の遺伝子多型について、自己免疫疾

患との関連性は報告されていない。今回我々は、自己免疫疾患のひとつであるバセドウ病の発症に PD-L1 遺伝子多型が関係するかを調べるため、バセドウ病患者と健常人で、PD-L1 遺伝子多型の頻度を解析した。

### 【方法】

対象は健常人 192 人、バセドウ病患者 327 人。血液から得られた DNA を用い、PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法で intron 4 position 8923 A/C 遺伝子多型を同定した。健常群とバセドウ病群とで genotype 頻度、allele 頻度を比較した。バセドウ病群を、治療経過によって寛解群 (TBII または TSAb 陰性化と甲状腺機能の正常化)、再発群 (TBII または TSAb 陰性化し内服中断後再発)、非寛解群 (TBII または TSAb が陽性のままで内服治療継続) に分けた。各群での genotype 頻度、allele 頻度を比較した。

### 【結果】

バセドウ病群では A/C (14.1%) または C/C

(1.2%) が健常群 (A/C (5.2%) または C/C (0.5%)) と比べ多く, A/A (84.7%) の頻度が低かった (vs 健常人 94.3%) ( $\chi^2 = 6.9$ ;  $P = 0.0022$ ). allele 頻度は、バセドウ病群で C (8.3%) が健常群 (3.1%) より多く、A (91.7%) は少なかった (vs 健常人 96.9%) (odds ratio = 2.79;  $P = 0.0009$ ). バセドウ病患者の寛解群、再発群、非寛解群での C allele 頻度は、各々 6.0%、16.7%、15.4% であった。再発群 ( $p=0.0143$ )、非寛解群 ( $p=0.0037$ ) とともに寛解群と比べ、有意に頻度が多かった。




### 【結論】

PD-L1 intron 4 position 8923 A/C 遺伝子多型はバセドウ病の発症に関与している。また、バセドウ病発症後の寛解にも関与している。

平成20年6月11日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

|   |              |      |   |      |
|---|--------------|------|---|------|
| 報告番号  | * 課程博<br>論文博 | 第 号  | 氏名  | 林 美奈 |
| 論文審査委員  |              | 審査日  | 平成 20 年 6 月 11 日  |      |
|   |              | 主査教授 | 藤田 次郎  |      |
|   |              | 副査教授 | 成富 研二  |      |
|   |              | 副査教授 | 西巻 正   |      |
| (論文題目)  |              |      |   |      |
| Association of an A/C single nucleotide polymorphism in programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) gene with Graves' disease in Japanese patients   |              |      |   |      |
| (論文審査結果の要旨)   |              |      |   |      |
| 上記論文に関して、その研究に至る背景と目的、研究の内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。  |              |      |   |      |
| <b>1. 研究の背景と目的</b>  |              |      |   |      |
| 免疫制御機構や自己免疫寛容機構の1つに programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)、programmed cell death 1 (PD-1) を介したシグナルがある。PD-L1 は抗原提示細胞や組織実質細胞(心臓、脾臓、胸腺、腎臓など)に発現し、PD-1 は T, B 細胞に発現している。これらが結合することにより、T 細胞活性化が抑制される。PD-L1/PD-1 蛋白の機能や発現が減少すれば、免疫は過剰にはたらくことから、PD-L1/PD-1 系の異常と autoimmune encephalomyelitis の発症、SLE、Sjogren 症候群などの自己免疫疾患発症との関連が報告されている。また自己免疫疾患と免疫を制御する様々な分子の遺伝子多型との関連性が多数報告されている。本研究では、自己免疫疾患のひとつであるバセドウ病患者と健常人を対象に、PD-L1 遺伝子多型の頻度を比較し、バセドウ病の発症と PD-L1 遺伝子多型との関連を解明すること、およびバセドウ病寛解と PD-L1 遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的としている。 |              |      |   |      |
| <b>2. 研究の内容</b>   |              |      |   |      |
| PD-L1 intron 4 position 8,923 A/C 遺伝子多型を、RFLP(制限酵素断片長多型)法を用いて解析した。その頻度をバセドウ病患者と健常人で比較している。またバセドウ病患者を経過により、寛解群・再発群・治療抵抗群に分けて遺伝子多型の頻度を比較している。   |              |      |   |      |

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。  
3 \*印は記入しないこと。

結果；

- ① PD-L1 intron 4 position 8,923 A/C 遺伝子多型は、健常人で A アレルが 96.9%、C アレルが 3.1%、バセドウ病患者で A アレルが 91.7%、C アレルが 8.3%であり、バセドウ病患者で有意に C アレルが多かった ( $p=0.0009$ 、 $OR=2.79$ )。
- ② バセドウ病患者のうち、寛解群の C アレル頻度は 6%で、再発群は 16.7%であり、再発群では有意に C アレル頻度が高かった ( $p=0.0143$ )。
- ③ バセドウ病患者の治療抵抗群における C アレル頻度は 15.4%であり、寛解群と比較して、有意に頻度が高かった ( $p=0.0037$ )。

### 3. 研究の成果と意義

PD-L1 intron 4 position 8,923 A/C 遺伝子多型は、健常人と比較し C アレルが多かった。またバセドウ病の中でも、再発群や治療抵抗群に C アレルが多かった。本研究により、PD-L1 遺伝子多型がバセドウ病の発症や寛解に関与していることが明らかになった。自己免疫疾患の発症、寛解と PD-L1 遺伝子との関連を明らかにした報告は少なく、またバセドウ病の治療効果との関連を示したことから、本論文の臨床的意義は大きいと考える。

以上より、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。