

医研第291号

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4R α -Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease

[インターロイキン(IL)-4受容体 α (IL-4R α)と signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6)の遺伝子多型はグレイブス病患者のリンパ球 IL-4R α -Stat6 シグナル増加と血清 IgE 上昇に関連する]

氏名 屋比久浩市



[目的]

未治療アレルギー病患者の約30%に血清IgEの上昇がある。IL-4やIL-13はリンパ球に作用してIgE産生を刺激する。IL-4受容体とIL-13受容体には共通のIL-4R α 鎖がある。そのIL-4R α 鎖の拮抗薬はIL-4およびIL-13の生物活性を抑制する。IL-4R α 鎖はIgE産生系のシグナル伝達において重要な役割を果たす。IL-4R α 鎖のアミノ酸配列50番目におけるバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への変異はB細胞上でのシグナル伝達を変化させることが報告されている。また同遺伝子のArg551GlnもIgE増加に関わっていると報告されている。さらにIL-4R α を介した後のStat6の活性化は転写を促進させる。本研究では、IL-4R α 鎖とStat6の遺伝子多型頻度をアレルギー病患者と健常人で比較し、また各多型別の血清IgE濃度を比較した。さらに患者の末梢血リンパ球を使用し、IL-4R α 鎖とStat6遺伝子多型がIL-4R α -Stat6シグナル伝達にどのように影響しているかを解

明する。

[方法]

血清 IgE 170 IU/ml を基準に高 IgE 群と正常 IgE 群に分けた。IL-4R α の Ile50Val および Arg551Gln の多型と、Stat6 エクソン 1 領域の GT repeat variant を比較した。

[結果]

- ① IL-4R α では、高 IgE 群での Ile50 アリル頻度は 46.4% であった。正常 IgE 群 33.3% や健常人群 34.8% に比べ、高 IgE 群 46.4% は有意に高かった。
- ② Stat6 エクソン 1 領域の GT repeat variant では、高 IgE 群で 13GT repeat variant アリル頻度が 28.6% であった。正常 IgE 群 14.1% や健常人群 15.9% に比べ、高 IgE 群 28.6% は有意に高かった。
- ③ 患者群で血中 IgE 濃度を各多型別に比較した。Ile50Val では、Ile/Ile genotype で最も IgE が高く、次に Ile/Val、Val/Val と続いた。GT repeat variant では 13GT repeat で最も

IgEが高かった。

- ④ 患者の末梢リンパ球を採取し、各多型別に、IL-4やIL-13刺激によるStat6のリン酸化をウエスタンブロットにて比較した。その結果、B細胞においてStat6のリン酸化はIle/Ile genotypeでVal/Val genotypeよりも約2.7倍高値であった($P < 0.05$)。また13GT repeat variantで、他のGT repeat variantよりも約2.2倍高値であった($P < 0.05$)。




[考察]

高IgEのアレルギー病患者は寛解しにくく、かつ再発しやすい。IL-4R α 鎖のIle50変異とStat6エクソン1領域の13GT repeat variantが、Stat6の活性化を介して血中IgEの増加をもたらす。

平成19年5月30日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	屋比久 浩市
論文審査委員	審査日	平成 19 年 5 月 29 日	
	主査教授	藤田 次郎 	
	副査教授	小杉 忠誠 	
	副査教授	山本 秀幸 	
(論文題目)			
<p>Polymorphisms of interleukin (IL)-4 receptor alpha and signal transducer and activator of transcription-6 (Stat6) are associated with increased IL-4Rα-Stat6 signalling in lymphocytes and elevated serum IgE in patients with Graves' disease</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記の論文に関して、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。</p>			
1. 研究の背景と目的			
<p>未治療グレイブス病患者の約30%に血清IgEの上昇がある。IL-4やIL-13はリンパ球に作用してIgE産生を刺激する。IL-4受容体とIL-13受容体には共通のIL-4Rα鎖がある。IL-4Rα鎖の拮抗薬はIL-4およびIL-13の生物活性を抑制する。IL-4Rα鎖はIgE産生系のシグナル伝達において重要な役割を果す。IL-4Rα鎖のアミノ酸配列50番目におけるバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への変異はB細胞上でのシグナル伝達を変化させることが報告されている。また同遺伝子のArg551GlnもIgE増加に関わっていると報告されている。さらにIL-4Rαを介した後のStat6の活性化は転写を促進させる。本研究では、IL-4Rα鎖とStat6の遺伝子多型をグレイブス病患者と健常人で比較し、また各多型別の血清IgE濃度を比較した。さらに患者の末梢血リンパ球を使用し、IL-4Rα鎖とStat6遺伝子多型がIL-4Rα-Stat6シグナル伝達にどのように影響しているかを解明する。</p>			
2. 研究の内容			
<p>血清IgE 170 IU/mlを基準に高IgE群と正常IgE群に分けた。IL-4RαのIle50ValおよびArg551Glnの多型と、Stat6エクソン1領域のGT repeat variantの頻度を比較した。</p>			

その結果、

- ① IL-4R α では、高 IgE 群での Ile50 アリル頻度は 46.4%であった。正常 IgE 群 33.3%や健常人群 34.8%に比べ、高 IgE 群 46.4%は有意に高かった。
- ② Stat6 エクソン 1 領域の GT repeat variant では、高 IgE 群で 13GT repeat variant アリル頻度が 28.6%であった。正常 IgE 群 14.1%や健常人群 15.9%に比べ、高 IgE 群 28.6%は有意に高かった。
- ③ 患者群で血中 IgE 濃度を各多型別に比較した。Ile/Ile genotype で最も IgE が高く、次に Ile/Val、Val/Val と続いた。GT repeat variant では 13GT repeat で最も IgE が高かった。
- ④ 患者の末梢リンパ球を採取し、各多型別に、IL-4 や IL-13 刺激による Stat6 のリン酸化をウエスタンブロットにて比較した。その結果、B 細胞において Stat6 のリン酸化は Ile/Ile genotype で Val/Val genotype よりも約 2.7 倍高値であった ($P < 0.05$)。また 13GT repeat variant で、他の GT repeat variant よりも約 2.2 倍高値であった ($P < 0.05$)。

3. 研究の成果と意義

IL-4R α 鎖の Ile50 変異と Stat6 エクソン 1 領域の 13GT repeat variant が、Stat6 の活性化を介して血中 IgE 増加をもたらす。高 IgE 濃度のアレルギー病患者は寛解しにくく、かつ再発しやすい。本研究はその病因解明に近づくことができるものと考えられる。

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、A 4 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。