（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論文題目

Association of CTLA-4 Gene A/G Polymorphism in Japanese Type 1 Diabetic Patients With Younger Age of Onset and Autoimmune Thyroid Disease

（自己免疫性慢性甲状腺炎を合併した、日本人若年発症１型糖尿病患者におけるCTLA-4遺伝子A/G 多型性の検討）

氏名　高良　正樹　印

【緒言】1型糖尿病、自己免疫性慢性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis：AIT）は自己免疫疾患である。自己免疫異常はT細胞が標的臓器に浸潤し、標的臓器を破壊することにより引き起こされる。1型糖尿病はAIT と合併することがある。1型糖尿病にはいくつかの疾患感受性遺伝子がある。活性化されたT細胞を抑制する因子である cytotoxic T lymphocyte associated-molecule-4(CTLA-4)もその一つである。Yanagawa らはCTLA-4 遺伝子の exon 1 の 49A/G 多型性と白人 Graves 病との関連を報告した。その後1型糖尿病を含む他の自己免疫疾患と CTLA-4 遺伝子の関連が報告されている。AIT を合併した1型糖尿病患者で、CTLA-4 遺伝子の exon 1 の 49A/G の多型性について検討した。

【対象】対象は日本人1型糖尿病患者 74 名（男 29 名、女 45 名）。発症年齢により 30 歳未満発症1型糖尿病患

者を若年群（男 18 名、女 33 名。平均発症年齢 10.9±7.7 歳）、30 歳以上発症 1 型糖尿病患者を中高年群（男 11 名、女 12 名。平均発症年齢 45.8±12.8 歳）とした。それぞれについて甲状腺自己抗体（抗 TPO 抗体、抗 TG 抗体）を測定し、AIT 合併群と非合併群に分けた。コントロールとして健常人 107 名（男 48 名、女 59 名）を対象とした。全対象者から informed consent を得た。

【方法】対象者の末梢血より DNA を抽出した。CTLA-4 遺伝子の exon 1 を polymerase chain reaction 法（PCR 法）にて増幅した。制限酵素の Bbv-I にて目的部位を切断し PCR-restriction fragment length polymorphism 法（PCR-RFLP 法）にて 49A/G の多型を判定した。

【結果】CTLA-4 遺伝子の G allele 頻度を比較した。①G allele 頻度は 1 型糖尿病患者で 61%、健常人で 48%であった。1 型糖尿病で有意に高い（P=0.016）。②発症年齢別でみると G allele 頻度は若年群で 64%、中高

年群で 57%、健常人で 48%であった。G allele 頻度は若年群では健常人より有意に高い（P=0.013）が、中高年群と健常人の間には差はなかった。③若年群の AIT 合併の有無における G allele 頻度は合併群 66%、非合併群で 61%であった。健常人との差は合併群では有意に認めた（P=0.025）が、非合併群では認めなかった。

①②③における違いは各群の G/G genotype の頻度が影響していると思われる。G/G genotype の頻度は AIT 合併若年群では 54%、AIT 非合併若年群で 39%、健常人で 28%であった。

【結論】日本人の若年発症 AIT 合併 1 型糖尿病においては、CTLA-4 遺伝子の exon 1 の 49A/G 多型が関連している。CTCA-4 遺伝子多型と AIT 合併若年発症糖尿病患者には関連がある。G variant は AIT 合併若年発症糖尿病の疾患感受性遺伝子の可能性がある。

（別紙様式第７号）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

（1）

報告番号	＊ 課程博 論文博	第　　号	氏名	高良　正樹
論文審査委員	平成 12 年 10 月 3 日			
	主査教授	斎藤　厚		
	副査教授	陣野　吉廣		
	副査教授	苅谷研一		

（論文題目）

Association of CTLA-4 genen A/G polymorphism in Japanese type 1 diabetic patients with younger age of onset and autoimmune thyroid disease.

（論文審査結果の要旨）

研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準につき検討し、以下のような審査結果を得た。

1.　研究の背景と目的

1型糖尿病、自己免疫性慢性甲状腺炎（AIT）は自己免疫疾患である。自己免疫異常はT細胞が標的臓器に浸潤し、標的臓器を破壊することにより引き起こされる。1型糖尿病はAITと合併することがある。活性化されたT細胞を抑制する因子であるcytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 (CTLA-4)は疾患感受性遺伝子の一つである。Graves病とCTLA-4遺伝子多型との関連、以後1型糖尿病を含む他の自己免疫疾患とCTLA-4遺伝子多型の関連が報告されている。しかし、1型糖尿病の発症年齢による検討やAITの有無による検討はない。AIT合併1型糖尿病とCTLA-4遺伝子多型との関連を明らかにする。また発症年齢との関係も検討する。

2.　研究内容

74人の１型糖尿病患者および健常人107名を対象とした。さらに抗TPO抗体や抗TG抗体の甲状腺自己抗体を測定し、糖尿病患者をAIT合併群と非合併群にわけた。全対象者のDNAをpolymelase chain reaction restriction length polymorphism法（PCR-RFLP法）にて遺伝子多型を解析した。

備　考　1　用紙の規格は,A4とし縦にして左横書とすること。
　　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。

（別紙様式第７号）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

CTLA-4遺伝子のG allele 頻度を比較した。①G allele頻度は１型糖尿病患者で61% 健常人48%であった。１型糖尿病患者で有意に高い(P=0.016)。②発症年令でみるとG allele頻度は若年群で64%、中高年群で48%であった。G allele頻度は若年群では健常人より有意に高い(P=0.013)が、中高年群と健常人の間には差はなかった。③若年群のAIT合併の有無におけるG allele頻度は合併群66%、非合併群で61%であった。健常人との差は合併群で有意に認めた(P=0.025)が、非合併群では認めなかった。

①②③における違いは、各群のG/G genotypeの頻度が影響していると思われる。G/G typeの頻度はAIT合併若年群では54%、AIT非合併若年群で39%健常人で28%であった。

３．研究成果の意義と学術水準

CTLA-4遺伝子異常は自己免疫疾患の原因の一つである。また、１型糖尿病の疾患感受性遺伝子の一つである可能性も報告されている。しかし、人種間における格差があり１型糖尿病にAITが何故合併しやすいのかを検討した報告は見当たらない。本研究は、CTLA-4遺伝子多型がAITを合併した１型糖尿病に関連していることを示した。

本研究は、１型糖尿病を含む自己免疫疾患の研究をすすめる上で重要であり、国際的に評価できる。

以上により、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。