

論文の内容の要旨

論文題目 A study on genetic polymorphisms regulating splicing of the *CFTR* gene in Asian populations, a candidate gene to determine a susceptibility to chronic airway infection

アジア人における慢性気道感染症の疾患関連候補遺伝子である
*CFTR*遺伝子のスプライシングを制御する遺伝子多型の研究

指導教員 徳永 勝士 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

国際保健学専攻

マイ ハイ ナム (MAI HAINAM)

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis; CF) は白色人種において頻度の高い重篤な遺伝病である。CF は全身の外分泌腺機能不全に基づく疾患であり、肺や膵臓に病変がみられるが、最も生命予後に関わるのは肺病変である。1989 年に CF

の原因遺伝子の cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (*CFTR*)が単離されてから、CFの研究は加速した。現在までに 1,000 を超える *CFTR* の変異がデータベース (CF Mutation Data Base) に登録されている。しかしながら、東洋人種における *CFTR* の遺伝的多型についてはよくわかっていない。最近、*CFTR* の変異が、先天性両側精管欠損症 (congenital bilateral absence of the vas deferens; CBAVD) ・特発性慢性膵炎 (idiopathic chronic pancreatitis; ICP) ・気管支拡張症 (bronchiectasis; BE) などの CF ではない疾患の一因として見出された。

この論文において、我々は第一に *CFTR* の遺伝的多型をベトナム人において探索し、他の人種と比較した。第二に、*CFTR* mRNA のスプライス変異を引き起こす TGmTn 多型と M470V 多型が、日本人における難治慢性呼吸器感染症のひとつである肺 MAC 感染症に関連するかを検討し、第三に、TGmTn 多型の TG リピート数と *CFTR* mRNA のエクソン 9 欠失の割合との関係性を評価した。

その結果、第一に、我々はベトナム人における *CFTR* の遺伝子多型を初めて明らかにし、白色人種と比較してベトナム人では TG リピート数の長い TG12 と TG13 の頻度が非常に高い (ベトナム人 58% 対 白人 8%) ことを示した。*CFTR* 蛋白の機能低下をきたすとされる T5 を有するハプロタイプ

(T5-TG12-V470) は、ベトナム人においては非常に稀ではなかった。第二に、日本人肺MAC症患者において T5 の頻度は健常者集団と比較して有意に高かった ($p=0.023$) ことから、おそらくは気道環境の変化や肺胞マクロファージの殺菌力の変化により、T5 アリルは肺 MAC の易感染性に関わっているのではないかと推測された。第三に、TG リピートの機能解析により、TG リピート数がエクソン9欠失に有意に関連していることが示された。TG11 のホモ接合体においては、エクソン9を欠失する mRNA の割合は平均 16.6%であったのに対し、TG12 のホモ接合体においては平均 41.3%であった ($p<0.0001$)。この研究はアジア人のヒト気道上皮細胞を用いた最初の研究であり、アジア人において T5 アリルに加えて TG リピート数が長いことが気道の CFTR の機能低下をきたすという我々の仮説を支持するものであった。