

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 近藤 志保

論 文 題 目

Functional characteristics of L1156F-CFTR associated
with alcoholic chronic pancreatitis in Japanese

(日本人アルコール性慢性膵炎患者に関連する L1156F-CFTR
の機能)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

押 田 芳 治 

委員

名古屋大学教授

後 藤 秀 実 

委員

名古屋大学教授

久 場 博 司 

指導教授

名古屋大学教授

石 黒 洋 

論文審査の結果の要旨

日本人の慢性膵炎患者における cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 遺伝子変異および多型を解析し、アルコール性慢性膵炎患者において L1156F 多型および Q1352H 多型、特発性慢性膵炎患者において R1453W 多型のアレル頻度が健常者に比べて有意に高値であることを明らかにした。L1156F 多型は、日本人に特有であり、M470V 多型とリンクしていた。L1156F 多型を保有する患者の汗中 Cl^- 濃度は異常高値～境界値を示し、膵外分泌機能が低下し、ほとんどの症例で膵石が見られた。培養細胞を用いた実験においても、M470V+L1156F-*CFTR* 導入細胞は、Wild-type *CFTR* に比べて *CFTR* タンパク発現量は $60 \pm 10\%$ 、*CFTR* による HCO_3^- と Cl^- の輸送活性はそれぞれ 52% と 57%、*CFTR* 依存性 $\text{Cl}^- \cdot \text{HCO}_3^-$ 交換輸送活性は 26% に有意に低下した。これらの結果により、M470V と L1156F を併せ持つことによる *CFTR* の軽度機能低下が、日本人におけるアルコール性慢性膵炎の発症リスクであることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *CFTR* 遺伝子の両アレルに遺伝子変異があり、*CFTR* チャネルに重篤な機能低下が起こると、全身の上皮膜における Cl^- と HCO_3^- の輸送が障害され、嚢胞性線維症 (CF) が発症する。しかし、慢性膵炎、びまん性汎細気管支炎、男性不妊の患者に、軽度の機能低下を引き起こす *CFTR* 変異/多型がしばしば見られると報告されている。本研究は、アルコール性慢性膵炎の遺伝的素因としての *CFTR* 遺伝子多型を明らかにした初めての報告である。L1156F 多型は、慢性膵炎以外の疾病との関連は報告されておらず、特に膵臓における *CFTR* 機能低下に影響すると考えられる。
2. アルコール多飲者では、膵液中の糖タンパク質の濃度が高く、膵液が粘稠になると報告されている。膵管上皮に発現する *CFTR* は膵液中の HCO_3^- の分泌を担っており、本研究の結果から、M470V+L1156F 多型があると、膵 HCO_3^- 分泌が 20% 程度まで低下すると推定される。膵液の粘稠化と膵 HCO_3^- 分泌の低下が同時に起こると、膵管内にタンパク栓が形成され、膵液がうっ滞し、膵組織の障害を来すと予想される。
3. *CFTR* 分子モデルを作成し M470 および L1156 の局在を確認したところ、距離が離れており、M470V と L1156F の相乗効果は説明できない。しかし両方の多型を持つことにより *CFTR* タンパクの立体構造が少し変化し、小胞体内においてミスフォールディングの割合が高まり、機能しない *CFTR* タンパクが分解され、発現量低下を来した可能性がある。機能低下における相乗効果の機序は不明である。

本研究は、日本人のアルコール性慢性膵炎の発症に関わる重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	近藤 志保
試験担当者		主査	阿部 牙治	後藤 秀実
		指導教授	石黒 洋	
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L1156F多型による発現および機能低下は強くはなく、さらに片アレルの保有であるにも関わらず、アルコール性慢性膵炎の発症リスクとなることについて 2. L1156F多型がアルコール性慢性膵炎の発症リスクを高める機序について 3. M470V+L1156F多型がCFTRタンパク発現量および機能を低下する機序について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、健康栄養医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				