

Title	Role of NOD2 genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis( Abstract_要旨 )
Author(s)	Okafuji, Ikuo
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2009-01-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/124253">http://hdl.handle.net/2433/124253</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

京都大学	博士 (医学)	氏 名	岡藤 郁夫
論文題目	<b>Role of <i>NOD2</i> genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis</b> (ブラウ症候群と若年性サルコイドーシスの臨床像における <i>NOD2</i> 遺伝子型の役割)		
(論文内容の要旨) [目的] ブラウ症候群(Blau syndrome: BS)とその孤発型の若年性サルコイドーシス(early-onset sarcoidosis: EOS)は、皮膚炎・関節炎・ぶどう膜炎を三主徴とし、 <b>nucleotide-binding oligomerization domain 2 (<i>NOD2</i>)</b> 遺伝子が原因遺伝子である、同一の全身性炎症性肉芽腫疾患である。この研究では、本邦における BS/EOS 症例の臨床像を記述し、 <i>NOD2</i> 遺伝子型あるいはそれぞれの遺伝型が示す恒常的 <b>NF-κB</b> 活性の程度が BS/EOS の重症度と相関するかについて検討した。 [方法] 本邦における <i>NOD2</i> 遺伝子変異を持った BS/EOS の 20 例を集積した。臨床像については、診療録からあるいは患者およびその主治医から直接聴取した。それぞれの <i>NOD2</i> 遺伝子型が示す恒常的 <b>NF-κB</b> 活性の程度については、細胞株を用いた <b>NF-κB</b> レポーター活性を元に、 <i>NOD2</i> リガンドを添加しない時の活性を分子に添加した時の活性を分母にした比で表した。BS/EOS 臨床像と、 <i>NOD2</i> 遺伝子型およびその機能異常の程度との相関を調べるに当たり、患者間で罹病期間や治療法が多様であったため、発病年齢およびそれぞれの症状の発症年齢に注目した。 [結果] 新規の変異である E383G を含めた 9 種類の全ての変異は、 <i>NOD2</i> 蛋白の中央に位置する <b>NOD</b> 領域に認められ、リガンド非依存性に <b>NF-κB</b> を活性化させる変異だった。この疾患は通常 4 歳以下で発症すると言われており、今回の 20 症例の発病年齢の中央値は 14 か月であったが、中には 5 歳以上発症の症例が 2 例 (R334W と E383G) あった。BCG 接種が発症要因と考えられる症例が二例 (E383G と T605P) あった。多くの症例は今までの報告通り皮膚炎、関節炎、ぶどう膜炎の順に発症した。発病年齢およびそれぞれの症状の発症年齢は、家族症例の間や同一の遺伝子型の症例間でさえも多様であった。また、臨床像とそれぞれの遺伝子型が示す恒常的 <b>NF-κB</b> 活性の程度の間には明確な相関は認められなかった。しかし、頻度の多い二つの遺伝子型である R334W と R334Q を持つ症例の眼科的長期予後と比較してみたところ、R334W を持つ症例でより重度な視力障害を起こす傾向を認めた。 [討論] 本研究は BS/EOS の臨床像と <i>NOD2</i> 遺伝子型が示す恒常的 <b>NF-κB</b> 活性の程度を検討した最初の報告である。結果としてこの両者に明らかな相関は認められなかったが、 <i>NOD2</i> 遺伝子型により BS/EOS の眼科的予後予測の可能性を示すことが出来た。 本研究に先行して二つの報告 (米国を中心とした国際調査およびスペインからの報告) があるが、罹患臓器および臨床経過含めそれぞれの研究間で同様の結果を示した。すなわち BS/EOS 臨床像において明らかな人種差は認められない。一方で、同一遺伝子型の症例においても臨床像は多様であり、また BCG 接種が発症要因になったケースもあり、他の遺伝的要因あるいは環境要因が BS/EOS 臨床像に影響している可能性が示唆された。			

本研究では R334W が R334Q と比べて視力予後が不良であることを示したが、先行研究においてもその著者らは指摘していないが同様の傾向を認めた。この事は、臨床家にとって今後の BS/EOS の治療方針を決めるにあたり有益な情報と思われた。

[結論] BS/EOS の臨床経過を予測するのに *NOD2* 遺伝子検査は有用かもしれない。

(論文審査の結果の要旨)

ブラウ症候群(BS)と若年性サルコイドーシス(EOS)は臨床像が酷似しており、同一の疾患かどうか議論されていた。2001 年に BS において機能獲得型 *NOD2* 遺伝子変異が報告された際は、EOS では遺伝子変異は見つからなかった。しかし、岡藤らは本邦における 10 例の EOS 症例中 9 例で機能獲得型 *NOD2* 遺伝子変異が認められた事を報告し、BS と EOS は *NOD2* 遺伝子変異という同一の病因の疾患であることが明らかになった。

本研究は、この先行研究を発展させ、BS/EOS の臨床像と *NOD2* 遺伝子型との関係を検討した最初の報告である。BS/EOS の臨床像は、同一遺伝子型や家族内発症のケースにおいても多様性があった。しかし頻度の多い二つの遺伝子型である R334W と R334Q を持つ症例の眼科的長期予後と比較したところ、R334W でより重度な視力障害を起こす傾向を認めた。

さらにそれぞれの遺伝子型が示す *in vitro* での *NOD2* 機能異常の程度と BS/EOS の発症および症状発現時期との関係を検討したが、一定の傾向は認められなかった。

結論として、*NOD2* 遺伝子解析により、BS/EOS の晩期合併症である視力予後については予測できる可能性を示した。この事は BS/EOS の診療方針を決めるにあたり有益な情報と思われ、本疾患を持つ患者および臨床医家に寄与するところが多いと考える。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 12 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降