

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第	391号	学位申請者	タラ セファニャ カイルバン
審査委員	主査	堀内 正久	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	秋葉 澄伯	副査	橋口 照人
	副査	大石 充	副査	久保田 龍二

### Interactions between Inflammatory Gene Polymorphisms and HTLV-I Infection for Total Death, Incidence of Cancer, and Atherosclerosis-Related Diseases among the Japanese Population

(日本人集団における総死亡、がん及び動脈硬化関連疾患罹患リスクに対する炎症性遺伝子多型と HTLV-I 感染の相互作用に関する研究)

HTLV-I は ATL や HAM/TSP などの原因ウイルスであるが、一般住民を対象にした疫学研究で HTLV-I キャリアは全死亡や ATL を除いた全がん罹患のリスクが高いことが報告されている。HTLV-I キャリアは様々な免疫や炎症状態の変化を伴っていることが報告されている。これらに共通したサイトカイン等は、がんや動脈硬化関連疾患の発生にも関わっている。炎症に関わる遺伝子多型と HTLV-I 感染による全死亡やがんや動脈硬化関連疾患罹患に対するリスクとその相互作用を明らかにする目的で、日本における HTLV-I 流行地において、一般住民を対象にマッチド・コーホート研究を行った。

あまみ島嶼地域と鹿児島県本土地域における全コーホート集団の抗 HTLV-I 抗体を検査し、陽性者と性・年齢・地域を一致させた陰性者を 1:4 の割合で選び、35-69 歳の男女 2,180 名をサブコーホート集団として解析を行った。追跡は最長 10 年間行った。炎症に関わる遺伝子多型は、*TNF- $\alpha$* 、*IL-10*、*NF- $\kappa$ B1* を選び、解析した。さらに、Cox の比例ハザードモデルを用いて、ハザード比 (HR) を見積もり、遺伝子多型と HTLV-I 感染による全死亡、がんや動脈硬化関連疾患罹患に対するリスクとの相互作用も解析した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 全コーホート集団における HTLV-I 抗体陽性率は 6.5% であり、抗体陽性率はあまみに比べ本土地域が高かった (男: 3.8% vs. 9.2%, 女: 5.5% vs. 9.9%)。
- 2) *TNF- $\alpha$*  1021T/C 遺伝子多型ごとの HTLV-I 感染による動脈硬化関連疾患罹患に対する HR は CC&CT 型 (HR=3.34, 0.93-12.0) が高く、TT 型 (HR=0.33, 0.04-2.52) との間に相互作用を認めた (p=0.020)。
- 3) *IL-10* 819T/C 型および *NF- $\kappa$ B1* 94ATTG ins/del 型においては、有意な相互作用は認められなかった。
- 4) がんや動脈硬化関連要因や遺伝子多型で調整後の HTLV-I 陽性に伴う全死亡の HR は、あまみ地域で上昇していた (HR=3.03, 1.18-7.77)。

あまみ島嶼地域における HTLV-I キャリアの全死亡リスクの上昇は、これまでの報告と合致する結果であった。本土地域では統計学パワーが十分でない可能性もあるが、抗体陽性率の男女差から異なる感染ルートによる影響も考えられた。*TNF- $\alpha$*  1021T/C 遺伝子多型ごとに HTLV-I 感染による動脈硬化関連疾患罹患に対する HR が異なっていたことより、CC&CT 型を有する HTLV-I キャリアは同疾患罹患に対する感受性が高い可能性が示唆された。今後、追跡期間を延ばしイベント数と統計学的パワーを増やすことにより、脳卒中など疾患別の解析や予防要因の探索が望まれる。

本研究は、HTLV-I 感染による全死亡やがんや動脈硬化関連疾患罹患に対するリスクを炎症に関わる遺伝子多型ごとに相互作用を合わせて検討したものであり、その結果、HTLV-I キャリアの全死亡リスクの上昇と *TNF- $\alpha$*  多型の CC&CT 型を有する HTLV-I キャリアは動脈硬化関連疾患罹患に対する感受性が高いことが示された点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。