

論文内容要旨

論文題目

眼皮膚白皮症関連遺伝子多型と日本人の皮膚癌リスクとの関係

責任講座： 皮膚科学 講座

氏 名： 吉澤 順子

【内容要旨】(1,200字以内)

目的：メラニンが紫外線から皮膚や網膜を保護するのに重要であり、また、活性酸素のスカベンジャーとして働く。メラニン合成に関係する多くの分子機構が解明されてきており、ヒトの皮膚色に関係する遺伝的要因についてはいくつかの報告がある。そのうちの1つとして、眼皮膚白皮症原因遺伝子である OCA2 遺伝子の多型 A481T と H615R が日本人の女性集団でメラニンインデックスの平均値と強く相関することが最近報告された。一方、皮膚癌リスクと皮膚色関連遺伝子多型の関連性についての報告は、白人を対象としたものはいくつかみられるが、東アジアからの報告は見つけることができない。そこで、著者は日本人の皮膚癌リスクにかかわる眼皮膚白皮症関連遺伝子の多型を明らかにするために、皮膚癌患者と健常人コントロールの遺伝子多型の比較、検討を行った。

方法：198例（山形グループ：9例の日光角化症を含めた85例の有棘細胞癌、37例の基底細胞癌、42例の悪性黒色腫、34例のその他の皮膚癌）の日本人皮膚癌患者のゲノムDNAとメラニンインデックス、健常人500例のゲノムDNAとメラニンインデックスを用いて、12個の多型とメラニンインデックスのケースコントロールスタディを行った。さらに別の日本人皮膚癌集団107例（大阪グループ：61例の日光角化症を含む92例の有棘細胞癌、14例の基底細胞癌、1例の悪性黒色腫）のゲノムDNAと93例の健常人集団のゲノムDNAについても12個の多型のケースコントロールスタディを行った。

結果：山形グループの解析では、OCA2 H615R 多型が悪性黒色腫の危険度と関連していた（オッズ比 0.383、95%信頼区間 0.171-0.858、p 値 0.020）。また、悪性黒色腫では、非露光部発症例と露光部発症例で、メラニンインデックスに差がみられ（p 値 0.0275）、ロジスティック重回帰分析でも非露光部に生じた悪性黒色腫と露光部に生じた悪性黒色腫ではOCA2 H615R に差がみられた（オッズ比 26.316、95%信頼区間 1.957-333、p 値 0.014）。大阪グループの解析では、OCA2 A481T 多型が SCC の危険度と関連していた（オッズ比 3.155、95%信頼区間 1.410-7.042、p 値 0.005）。どちらのグループでも MC1R との関連は見いだせなかった。2 グループを統合したデータで解析を行ったところ、stepwise 回帰でOCA2 A481T 多型と SCC との間に関係がみられた。

考察：メラニン合成関連遺伝子、特に OCA2 のいくつかの多型は日本人における皮膚癌発症のリスクファクターになっていると考えられる。

平成 25 年 1 月 10 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：吉澤 順子

論文題目：眼皮膚白皮症関連遺伝子多型と日本人の皮膚癌リスクとの関係

審査委員：主審査委員 早坂 清
副審査委員 鈴木 民夫
副審査委員 大谷 浩一



審査終了日：平成 25 年 1 月 10 日

【 論文審査結果要旨 】

メラニン^①は皮膚や網膜を紫外線から保護するのに重要な役割を果たしており、活性酸素のスカベンジャーとして作用することも知られている。近年、メラニンの代謝が明らかにされ、眼皮膚白皮症の病因遺伝子も解明されてきている。また、これらの病因遺伝子の多型が皮膚色の決定に重要な役割を果たすこと、白人における皮膚癌リスクとの関連も報告されてきている。しかし、日本人を含む東アジア人における関連研究はなく、吉澤順子氏は、日本人の皮膚癌リスクと眼皮膚白皮症関連遺伝子の多型との関連を明らかにするために、皮膚癌患者と健常人対照における遺伝子の多型頻度について比較、検討した。

対象は、山形グループ 198 例（日光角化症 9 例を含む有棘細胞癌 85 例、基底細胞癌 37 例、悪性黒色腫 42 例、その他の皮膚癌 34 例）の皮膚癌患者と健常人 500 例である。それぞれメラニンインデックスを測定し DNA を分離した。また、大阪グループ 107 例（日光角化症 61 例を含む有棘細胞癌 92 例、基底細胞癌 14 例、悪性黒色腫 1 例）の皮膚癌患者と健常人 93 例を対象とした。眼皮膚白皮症関連遺伝子の 12 個の多型を検索した。

結果として、山形グループの解析では、OCA2 H615R 多型が悪性黒色腫の危険度との関連（オッズ比 0.383, 95%信頼区間 0.171-0.858, p 値 0.020）が認められた。また、悪性黒色腫では、非露光部発症例と露光部発症例で、メラニンインデックスに差が認められ（p 値 0.0275）、ロジスティック重回帰部分析でも OCA2 H615R 頻度に差がみられた（オッズ比 26.316, 95%信頼区間 1.957-333, p 値 0.014）。大阪グループの解析では、OCA2 A481T 多型が SCC の危険度との関連（オッズ比 3.155, 95%信頼区間 1.410-7.042, p 値 0.005）を認めた。どちらのグループでも MC1R との関連は見いだせなかった。2 グループを統合した解析では stepwise 回帰で OCA2 A481T 多型と SCC との関連が認められた。

これらの結果から、メラニン合成関連遺伝子、特に OCA2 のいくつかの多型が日本人における皮膚癌発症のリスクファクターになっていることを考察している。

吉澤順子氏は、明らかな研究目的を設定し、着実な方法を使って解析し、新たな知見を得て、結果を妥当に評価し考察を加えていることから、審査会は学位（医学博士）の授与に値するものと判断した。