

# 論 文 内 容 要 旨

*FAM13A* polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

(特発性肺線維症患者における *FAM13A* 遺伝子多型と予後)

Respiratory Medicine, in press.

主指導教員：木原 康樹 教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：永田 靖 教授

(応用生命科学部門 放射線腫瘍学)

副指導教員：服部 登 准教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

平野 千尋

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 【背景】

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)は慢性かつ進行性の経過をたどり、線維化の進行から不可逆性の蜂巢肺形成をきたし、高度の拘束性換気障害および拡散能障害を呈する予後不良の肺疾患である。しかしその病因および病態生理については明らかとなっていない点が多い。近年 Genome wide association study (GWAS) 解析により間質性肺炎の発症にかかわる可能性のある遺伝子多型が多数報告され、その中には疾患感受性のみならず予後との関連を示すものも認められる。

Family with sequence similarity 13, member A (*FAM13A*)は4q22に位置するシグナル伝達遺伝子とされ、その一塩基多型は慢性閉塞性肺疾患や原発性肺癌などの慢性肺疾患の疾患感受性に関与していると報告されている。この遺伝子は健常喫煙者と慢性閉塞性肺疾患患者の肺組織においては気道上皮細胞、気道粘液細胞、club 細胞、II型肺胞上皮および肺胞マクロファージに発現していることが示されているが、その機能については不明な部分が多い。最近の研究で *FAM13A* は $\beta$ -catenin の分解・安定性に関与し Wnt シグナルの活性化を制御することが示された。一方で Wnt シグナルは IPF 患者の肺組織において活性化されており、ブレオマイシンによる肺線維症モデルマウスでは Wnt シグナルを抑制することで線維化を抑えることができることが示されている。以上から Wnt シグナルを介し *FAM13A* が肺線維化へも影響している可能性が推測される。

Non-Hispanic の白人 IPF 患者における大規模な GWAS 解析において *FAM13A* rs2609255 の一塩基多型と IPF の疾患感受性が示唆され、またメキシコ人のコホートにおいても同様の疾患感受性が示されているが、その多型と臨床経過・予後との関連については明らかとなっていない。加えて同多型が日本人 IPF 患者における疾患感受性にどのように関わっているかも不明である。

【目的】今回我々は日本人のコホートにおいて *FAM13A* rs2609255 の一塩基多型と IPF 発症への寄与や病勢との関連を明らかにすることを目的とし本研究を計画した。

【方法】IPF 患者 65 名と健常コントロール 310 名を対象とした。対象者の末梢血より DNA を抽出し、Real time PCR 法で rs2609255 の genotype をタイピングした。*FAM13A* rs2609255 の一塩基多型と IPF の疾患感受性の関与を検討し、肺機能検査所見や急性増悪の発症および予後との関連を検討した。

【結果】IPF 患者では健常コントロール群と比較して *FAM13A* rs2609255 の minor G allele の頻度が有意に高かった (OR = 1.78, 95% CI = 1.29 – 2.44,  $p < 0.001$ )。additive model による解析において minor G allele の増加と IPF 発症リスクは有意に関連していた (OR = 1.93, 95% CI = 1.32 – 2.82,  $p < 0.001$ )。

IPF 患者において *FAM13A* rs2609255 の T allele が増加すると有意な肺機能の低下を示しており (%DLco,  $\beta = -7.20$ ,  $p = 0.005$ ; CPI,  $\beta = 5.59$ ,  $p = 0.009$ )、T allele を有する患者において有意に予

後不良であった ( $p=0.021$ )。

IPF 患者において *FAM13A* rs2609255 の T allele を有することは独立した予後不良因子であった (HR 5.37, 95%CI 1.16-24.81,  $p=0.031$ )。

【結語】 *FAM13A* rs2609255 の minor G allele は IPF の疾患感受性に関与し、T allele を有することは有意に肺機能および予後を悪化させることが示された。