

インターロイキン 1 β にかかわる遺伝子多型と疾病リスク

ハマジマ ノブユキ ユアサ ヒデミチ
浜島 信之* 湯浅 秀道^{2*}

Key words : 遺伝子多型, インターロイキン 1, 疾患リスク, 炎症

I はじめに

同じ環境下にあっても生体の反応や疾病発生リスクには大きな個体差がある。このことは古くから認識されていたが、その個体差がどのように決定されているかについての知見はこれまで非常に限られていた。例えば、喫煙による肺がんのリスク上昇は多くの研究で実証されているが、どのような体質を持った人が喫煙により肺がん罹患するかわかっているわけではない。個体差には、感染などのような外的因子により形成される体質と、遺伝による体質とが関与する。遺伝的体質には塩基配列の違いにより規定される場合 (genetic) と塩基のメチル化のように塩基配列以外の要素 (epigenetic) により規定される場合とがある。塩基配列の違いが関与する遺伝的体質の検索は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) をはじめとする遺伝子型決定技術の発達により近年非常に容易となった。今や、世界中が疾病リスクに関与する遺伝子型の発見に多くの力を注いでいる^{1,2)}。

遺伝子型と疾病リスクとの関連は、一部の遺伝病遺伝子を除くと、決定的ではない。そのような場合の遺伝子塩基配列変化には遺伝子多型*という用語が一般に用いられる。遺伝子多型と疾病リスクとの関連の強さは民族、地域、生活習慣により異なる可能性があり、実際、相反する研究結果も多い。しかし、一定の傾向が観察される遺伝子

型もみつかってきており、多くの研究の集積により一定の結論が見出されることが期待される。例えば、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) には 487番目のアミノ酸がグルタミンからリジンにかわった Glu487Lys という多型があり³⁾、Glu/Lys 型の人 は Glu/Glu 型の人に比べ、血中で 20倍、唾液中で 2~3 倍、アセトアルデヒドが上昇することから⁴⁾、アルコール関連疾患のリスクが高まるということが報告されている^{5,6)}。遺伝病遺伝子というほど強くないが、アポ蛋白 E4 型はかなり明瞭にアルツハイマー病のリスクを上昇させる⁷⁾。遺伝子多型により疾病発生リスクの個体差がかなり説明できると期待されるのは、このような例がみつかってきたからである。本稿では、近年いくつかの発見が報告されているインターロイキン (IL) 1 β にかかわる遺伝子多型について、研究成果を紹介する。

II IL-1 β の機能と遺伝子の特徴

IL-1 β は炎症や免疫に関与する 17 kDa の大きさを持つサイトカイン (免疫や炎症担当細胞が産生する活性物質で、免疫グロブリンを除いたものの総称) で多様な機能を有し⁸⁾、マクロファージ、B 細胞、内皮細胞、線維芽細胞、星状細胞等で産生される。細胞外に分泌された IL-1 β は T 細胞、B 細胞、マクロファージ、内皮細胞の細胞膜上にある IL-1 受容体 I に結合し、シグナルをその細胞内に伝える。

細胞膜上にはシグナル伝達をまったく行わない

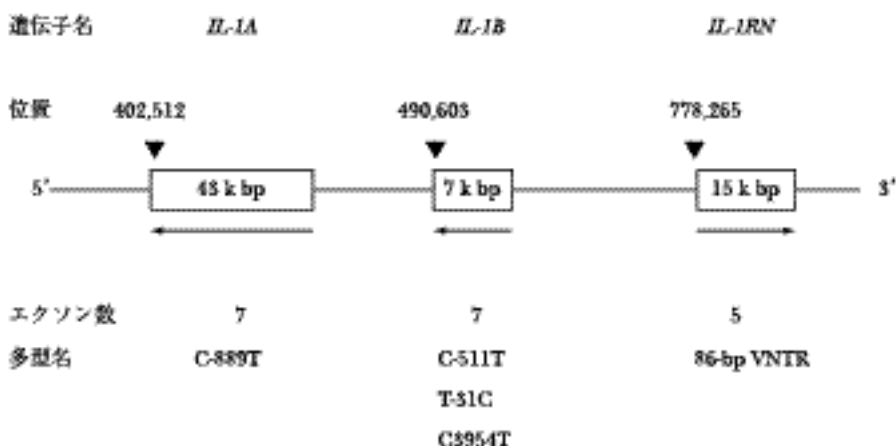
* 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学指針・判断学

^{2*} 東海産業医療団中央病院歯科口腔外科
連絡先: 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学指針・判断学 浜島信之

* 多型とは型が複数あるということを意味する。遺伝子の塩基配列の型が複数あることを遺伝子多型と呼ぶ。

図1 インターロイキン *IL-1A*, *IL-1B*, *IL-1RN* 遺伝子

染色体部位: 2q14, Accession No. NT_019306, 1,669,090 塩基対 (bp: base pair)



*矢印は遺伝子が転写される方向を示す。

IL-1 受容体Ⅱがあり, IL-1 β を捕捉する。また, IL-1 受容体Ⅰに結合しシグナルの伝達を行わない IL-1 アンタゴニスト (IL-Ra) が細胞外に存在している⁸⁾。さらに, IL-1 受容体Ⅰと IL-1 受容体Ⅱの結合部分だけが膜から離れて細胞外に存在し, IL-1 β はこれに結合する。細胞外に存在する IL-1Ra, IL-1 受容体Ⅰと IL-1 受容体Ⅱの結合部分, 膜上にある IL-1 受容体Ⅱの4者はすべて IL-1 β が IL-1 受容体Ⅰと結合することを阻害し, シグナルを細胞内に伝えることを阻害する役割をもっている。このような複雑な調整システムが, 炎症を必要な程度に抑え, かつ細菌等から身を守る役割をはたしている。

IL-1 β を産生する遺伝子 *IL-1B* は2番染色体長腕にあり, IL-1Raの遺伝子である *IL-1RN*, 細胞膜に結合して IL-1 受容体と結合する IL-1 α の遺伝子 *IL-1A*の両遺伝子とクラスターを形成している。図1は GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)にある Accession No. NT_019306に基づき作成したものである。*IL-1A*, *IL-1B*, *IL-1RN*が約400 kbp (塩基対 base pair)の範囲に存在し, 矢印に示された方向で転写が行われる。各遺伝子には種々のアレル (対立遺伝子) 頻度を持つ多数の遺伝子多型が

あるが, 機能との関連から検討が行われている遺伝子多型は, *IL-1A* C-889T (転写位置の上流889番名の塩基にあるシトシンとチミンとの一塩基多型 (SNP)), *IL-1B* C-511T, T-31C, エクソン5にある C3954T (または C3953T, 制限酵素 *TaqI*で切断されるのが C アレルで9.4 kb アレルとも呼ばれ, 切断されないのが T アレルで13.4 kb アレルと呼ばれた), *IL-1RN*のイントロン2にある86-bp VNTR (86塩基対の繰り返し配列で, その繰り返し数の異なる多型, VNTRは variable number of tandem repeatsの略)である。*IL-1A*にはこのほか46-bp VNTR 多型があり⁹⁾, 機能に違いがあるとの報告があるが¹⁰⁾, 今までにこの多型と疾患との関連を検討した報告は見あたらない。また, 日本人では確認されていないが, *IL-1A* G4845Tは *IL-1A* C-889Tと完全に連鎖していると報告されている¹¹⁾。

*IL-1B*の-511C アレルは-31T アレルと, -511T アレルは-31C アレルとほとんど完全に連鎖している¹²⁾。-31Tはプロモータ配列である TATA ボックスを作り, また転写因子の結合も認められていることから, 遺伝子の発現に影響を与えることが推察される¹³⁾。しかし, *in vitro*では-511C/C型と-511C/T型および-511T/T型の間に有意な差

が認められておらず¹⁴⁾、血漿中の IL-1 β 濃度は、IL-1A -889T/T型で IL-1B -511T アレルを持つ者がそうでない者よりも高いとの報告がある¹⁵⁾。また、IL-1 β には胃酸分泌抑制作用があり、-511T/T型の人で胃酸が低いという報告は¹⁶⁾、-511T/T型で IL-1 β の産生が高いことを示唆している。-511C型が-31T型とほとんど完全に連鎖しているの、先ほどの-31T(すなわち-511C)で発現が高いとの推測と反することになる。ただし、IL-1A -889T/T型の人では白人で8%¹⁵⁾、わが国で0.4%であり¹²⁾、IL-1A -889T/T型以外の人では、IL-1B C-511Tの遺伝子型の中に IL-1 β 血漿濃度に差はなかったと報告されている¹⁵⁾。IL-1B C3954Tでは *in vitro* でホルボール2酪酸(phorbol dibutyrate)とカルシウムイオノホア(calcium ionophore)により刺激された単核球で IL-1 β の産生に有意な差は観察されなかったが¹⁴⁾、リポ多糖(lipopolysaccharide)で刺激した場合には3954T/T型が最も産生が高く、3954C/C型が最も産生が低かった¹⁷⁾。IL-1RN VNTRでは、2回繰り返しを持つアレル(2R)を持つ場合には *in vitro* で IL-1Ra¹⁸⁾、IL-1 β ¹⁴⁾ともに産生が高いという報告があるが、人の血液中の IL-1 β 濃度とは関連がなかったという報告がある¹⁵⁾。IL-1A C-889T、IL-1B C-511T、IL-1B C3954T、IL-1RN VNTRの4つの遺伝子多型には白人においても有意な連結があり^{14,15)}、遺伝子型の組み合わせを考慮して多数例で比較することが必要となる。また、これらの研究は IL-1 β の濃度と遺伝子型との関連を単純にみているだけで、IL-1 β 産生にいたるまでの機序については検討の対象としていない。特に IL-1A や IL-1RN など他の遺伝子の多型では、その生成物(IL-1 α や IL-1Ra など)を介しての影響が含まれるわけであるから、関連はさほど単純ではないと想像される¹⁹⁾。末梢血単核球での *in vitro* の分泌量は、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Raのいずれも男性、女性の黄体期、女性の卵胞期の順に高くなるが、リポ多糖で刺激するとその差は明瞭でなくなる。尿中排泄量でみると IL-1Ra は女性に高い(卵胞期と黄体期に差はない)が、IL-1 α と IL-1 β に男女差はない²⁰⁾。ただし、これらの研究では遺伝子型は考慮に入れてない。

遺伝子型頻度は民族によりほぼ同じ多型もあれば、大きく異なる多型もある。民族が分かれた後

に発生した多型は民族差が大きく、特に長期間孤立していた民族でその差が大きいと考えられる。表1に、対象数が100例以上ある研究の中から入手できたものについて IL-1A C-889T、IL-1B C-511T、IL-1B T-31C、IL-1B C3954T、IL-1RN VNTRの遺伝子型頻度を民族毎に示した。100人以上の日本人を対象とした研究は8論文があり^{12,16,21-26)}、いずれの多型においても報告された遺伝子型頻度はほぼ同様であった。中国人での頻度は日本人とほぼ同じである^{11,27,28)}。強く連鎖している IL-1B C-511Tと IL-1B T-31C以外は少ないほうのアレル頻度が白人に比べて稀であり²⁹⁻³⁹⁾、IL-1B T-31C(または IL-1B C-511T)の影響を集団として検討する場合に日本人は適していることがわかる。このことは、IL-1A -889C/C型、IL-1B 3954C/C型、IL-1RN 86-bp VNTR 4R/4R型を持つ者での IL-1B T-31C(または IL-1B C-511T)の影響が他の白人より明瞭に観察できることを意味している。黒人については、遺伝子型分布ではなくアレル頻度が南アフリカから報告されている。それによれば IL-1B C3954Tの Tアレルは0.23(対象は32人の健康献血者)で⁴⁰⁾、この値から遺伝子型頻度を計算すると C/C型59.3%、C/T型35.4%、T/T型5.3%となる。IL-1RNについては 4Rアレルが黒人46人において0.87、これから期待される遺伝子型頻度は 4R/4R型が75.7%、4R/-型が22.6%、-/-型が1.7%で、いずれの遺伝子多型も白人での頻度に近いことがわかる⁴¹⁾。

Ⅲ 遺伝子型と疾病リスク

1. 悪性新生物

炎症は、細胞のがん化に重要な役割をもっていることから⁴²⁾、炎症がおきやすいまたは強くおきる体質はがんになりやすい体質と言える。しかし、これまで IL-1 β に関与する遺伝子多型との関連が報告されているのは、胃がんと乳がんのみである(表2)。

1) 胃がんおよびピロリ菌感染

多くの胃がんはヘリコバクターピロリ菌感染、胃粘膜萎縮という経路をとる⁴³⁻⁴⁵⁾。日本人では明瞭ではないが²⁴⁾、ポーランド人とボルトガル人では IL-1B -511T/T型、IL-1B -31C/C型、IL-1RN VNTR 2R/2R型またはその組み合わせで胃

表1 インターロイキン 1A, 1B, 1RN 遺伝子多型の民族別遺伝子型頻度

国名・民族	対象者*	研究者名	遺伝子型 (%)		
<i>IL-1A</i> C-889T (<i>*IL-1A</i> G4845T)					
日本	非がん患者241人	Hamajima et al. ¹²⁾	C/C	C/T	T/T
	健常者112人	Nishimura et al. ²²⁾	83.4	16.2	0.4
米国中国人 [‡]	広告応募者300人	Armitage et al. ¹¹⁾	77.7	22.3	0.0
	献血者400人	Hulkkonen et al. ¹⁵⁾	83.0	16.3	0.7
フィンランド	献血者400人	Hulkkonen et al. ¹⁵⁾	41.8	50.3	8.0
英国白人	献血者241人	Mansfield et al. ²⁹⁾	50.6	41.9	7.5
チェコ	健康白人199人	Hutyrova et al. ³⁹⁾	44.2	47.7	8.0
<i>IL-1B</i> C-511T					
日本	非がん患者239人	Hamajima et al. ¹²⁾	C/C	C/T	T/T
	HP(+)非がん患者221人	Kato et al. ²⁴⁾	28.9	54.0	17.2
	HP(-)胃炎患者114人	Kato et al. ²⁴⁾	27.6	49.8	22.6
	胃炎患者155人	Furuta et al. ¹⁶⁾	21.1	53.5	25.4
	健常者218人	Takamatsu et al. ²¹⁾	27.7	52.3	20.0
	健常者112人	Nishimura et al. ²²⁾	31.2	50.0	18.8
台湾	閉経前女性患者103人	Hsieh et al. ²⁷⁾	27.7	51.8	20.5
	健康志願者105人	Chen et al. ²⁸⁾	26.2	50.5	23.3
フィンランド	献血者400人	Hulkkonen et al. ¹⁵⁾	26.7	47.6	25.7
	405人	Karjalainen et al. ³⁸⁾	36.5	45.5	18.0
英国白人	献血者242人	Mansfield et al. ²⁹⁾	34.3	50.8	15.0
フランス	献血者110人	Buchs et al. ³⁶⁾	37.2	50.4	12.4
ポーランド	無作為抽出住民429人	El-Omar et al. ¹³⁾	41.8	48.2	10.0
ハンガリー	健常者132人	Nemetz et al. ³¹⁾	50.6	38.7	10.7
チェコ	健康白人199人	Hutyrova et al. ³⁹⁾	44	42	14
ポルトガル	献血者218人	Machado et al. ³⁴⁾	42.7	45.2	12.1
<i>IL-1B</i> T-31C					
日本	非がん患者241人	Hamajima et al. ¹²⁾	T/T	T/C	C/C
	住民検診参加者462人	勝田, 他 ²⁵⁾	27.4	55.2	17.4
ポーランド	無作為抽出住民429人	El-Omar et al. ¹³⁾	35.3	39.6	25.1
<i>IL-1B</i> C3954T (または C3953T)					
日本	健常者218人	Takamatsu et al. ²¹⁾	C/C	C/T	T/T
	健常者112人	Nishimura et al. ²²⁾	92.2	7.8	0.0
	健常者113人	Niimi et al. ²³⁾	93.8	6.3	0.0
	健常者104人	Niino et al. ²⁶⁾	92.0	8.0	0.0
台湾	閉経前女性患者103人	Hsieh et al. ²⁷⁾	85.6	14.4	0.0
	健康志願者105人	Chen et al. ²⁸⁾	95.1	4.6	0.0
米国中国人	広告応募者300人	Armitage et al. ¹¹⁾	97.1	2.9	0.0
フィンランド	献血者400人	Hulkkonen et al. ³³⁾	96.7	3.3	0.0
スウェーデン	献血者129人	Zheng et al. ³²⁾	51.5	41.0	7.5
英国白人	住民101人	Donaldson et al. ³⁵⁾	59.7	35.6	4.7
フランス	献血者110人	Buchs et al. ³⁶⁾	43.6	50.5	5.9
ポーランド	無作為抽出住民429人	El-Omar et al. ¹³⁾	64.2	31.2	4.6
ハンガリー	健常者132人	Nemetz et al. ³¹⁾	56.4	36.8	6.8
チェコ	健康白人198人	Hutyrova et al. ³⁹⁾	54	39	7
			57.6	38.4	4.0

がんリスクが高かったと報告された^{13,34)}。胃がん発生は段階的に進むわけであるから、ピロリ菌感染に関連する遺伝子多型と生活習慣、感染者での

胃粘膜萎縮発生に関連する遺伝子多型と生活習慣、胃粘膜萎縮保有者からの胃がん発生関与遺伝子多型と生活習慣というように分離した研究が望

表1 インターロイキン1A, 1B, 1RN 遺伝子多型の民族別遺伝子型頻度 (つづき)

国名・民族	対象者*	研究者名	遺伝子型 (%)		
<i>IL-1RN</i> 86-bp VNTR			4R/4R	4R/-**	-/-
日本	非がん患者241人	Hamajima et al. ¹²⁾	90.0	9.1	0.8
	健常者111人	Nishimura et al. ²²⁾	91.9	8.1	0.0
	健常者113人	Niimi et al. ²³⁾	98.2	1.8	0.0
	健常者104人	Niino et al. ²⁶⁾	83.7	16.3	0.0
台湾	閉経前女性患者103人	Hsieh et al. ²⁷⁾	92.2	5.8	1.9
	健康志願者105人	Chen et al. ²⁸⁾	89.3	9.7	1.0
フィンランド	献血者400人	Hulkkonen et al. ¹⁵⁾	49.8	40.8	9.5
スウェーデン	献血者129人	Zheng et al. ³²⁾	60.5	30.2	9.3
英国白人	献血者261人	Mansfield et al. ²⁹⁾	54.0	38.7	7.3
	健常者289人	Craggs et al. ³⁷⁾	43.7	42.9***	13.5
ドイツ	健常志願者234人	Hacker et al. ³⁰⁾	45.7	47.0	7.3
ポーランド	無作為抽出住民429人	El-Omar et al. ¹³⁾	53.6	37.1	9.3
チェコ	健康白人199人	Hutyrova et al. ³⁹⁾	46.7	36.6	16.7
ポルトガル	献血者220人	Machado et al. ³⁴⁾	50.5	39.5	10.0

* 対象者は実際に遺伝子型が決定できた例数, ** -: 4R 以外, *** 4R/2R 型

表2 インターロイキン1A, 1B, 1RN 遺伝子多型とがん発生に関する症例対照研究

疾患	著者, 発表年, 対象	対象者数	遺伝子多型	結果: オッズ比 (95%信頼区間)
胃がん	El-Omar et al. 2000 ¹³⁾ ポーランド人	症例366例 対照429例	<i>IL-1B</i> T-31C	<i>T/T</i> 型に対し <i>T/C</i> 型は1.8(1.3-2.4), <i>C/C</i> 型は2.5(1.6-3.8)
			<i>IL-1B</i> C-511T	<i>C/C</i> 型に対し <i>C/T</i> 型は1.8(1.3-2.4), <i>T/T</i> 型は2.6(1.7-3.9)
			<i>IL-1B</i> C3954T	<i>C/C</i> 型に対し <i>C/T</i> 型は1.0(0.8-1.4), <i>T/T</i> 型は0.6(0.3-1.1)
	Machado et al. 2001 ³⁴⁾ ポルトガル人	症例102例 対照218例	<i>IL-1B</i> C-511T	<i>C/C</i> 型に対し <i>C/T</i> 型は2.0(1.2-3.1), <i>T/T</i> 型は1.1(0.6-2.2)
			<i>IL-1RN</i> VNTR	<i>L/L</i> *型に対し <i>L/2</i> 型は1.2(0.9-1.6), <i>2/2</i> 型は3.7(2.4-5.7)
			両者の組合せ	<i>C/C</i> , <i>L/-</i> *型に対し <i>T/-</i> , <i>2/2</i> 型は9.0(3.5-23.0)
乳がん	Ito et al. 2002 ⁷⁰⁾ 日本人	症例231例 対照186例	<i>IL-1A</i> C-889T	症例と対照の間に遺伝子型頻度に有意差なし
			<i>IL-1B</i> T-31C	<i>C/C</i> 型に対し <i>C/T</i> 型は0.52(0.30-0.88), <i>T/T</i> 型は0.58(0.32-1.02)
			<i>IL-1RN</i> VNTR	症例と対照の間に遺伝子型頻度に有意差なし
悪性リンパ腫	Matsuo et al. 2001 ⁷¹⁾ 日本人	症例372例 対照241例	<i>IL-1A</i> C-889T	<i>C/C</i> 型に対し <i>T/-</i> 型は0.96(0.62-1.48)
			<i>IL-1B</i> T-31C	<i>C/C</i> 型に対し <i>T/-</i> 型は0.73(0.48-1.11)
			<i>IL-1RN</i> VNTR	<i>2/2</i> 型はそれ以外の型に対して1.01(0.56-1.82)
多発性骨髄腫	Zheng et al. 2000 ³²⁾ スウェーデン	症例73例 対照129例	<i>IL-1B</i> C3954T	<i>C/-</i> 型に対し, <i>T/T</i> 型は1.51(0.44-5.12)
			<i>IL-1RN</i> VNTR	<i>2/2</i> 型はそれ以外の型に対して0.7(0.21-2.32)

* *L* は 3 repeats 以上のアレル, ** - はそれ以外のアレル。

まれる。もちろん、全体としての寄与を測定するためには、ピロリ菌非感染者と胃癌症例との比較が必要となるが、そのような研究の場合には、遺伝子型や生活習慣がどの段階でどの程度寄与しているか、検討することはできない。

ピロリ菌感染と *IL-1B* T-31C 多型との関連については、知る限りにおいてはわれわれがはじめて指摘し、これまでの4つの研究で一貫性のある結果を得ている^{12,25,46,47}。また、有意ではないものの、日本人を対象とした別の研究でも同様な結果が観察されている²⁴。日本人では先に説明したように、*IL-1A* C-889T の *T* アレルおよび *IL-1RN* 86-bp VNTR の *2R* アレルの頻度が低く、*IL-1B* T-31C または *IL-1B* C-511T を調べることにより、*IL-1β* の影響を検討するのに適した集団である。ピロリ菌感染は *IL-1β* の産生を促し⁴⁸、*IL-1β* は胃酸分泌を抑制する⁴⁹。胃酸の抑制はピロリ菌の胃内での生存領域を幽門部から胃体部に拡大させ⁵⁰、さらに胃体部の胃粘膜の萎縮を引き起こす⁵¹。*IL-1β* はこれらの生物学的な知見から、持続感染に重要な役割を持つものと考えられ、その産生に関与する遺伝子多型は持続感染の遺伝的素因になりうる。炎症に関与する遺伝子多型と抗ピロリ抗体陽性率との関連は、ミエロパーオキシダーゼ (myeloperoxidase) 遺伝子多型でも観察されている⁵²。また、肺洗浄液中の *IL-1β* は喫煙者のほうが非喫煙者よりも高く、喫煙により *IL-1β* が産生されることが確認されており⁵³、喫煙者で薬剤による除菌率が低いという報告や^{54~57}、喫煙者にピロリ菌感染率が高いという報告に一致する^{58~61}。もっとも、一般住民を対象とした研究では喫煙とピロリ菌感染率とは関係がないという報告もあり^{25,62~64}、ピロリ菌曝露のなかった人(遺伝子型に関係なく感染しない)などの混在による関連の希釈化や、生活習慣による遺伝子型の影響の修飾が想像される。

2) 乳がん

強い女性ホルモン作用を持つエストラジオール (E_2) はエストリオール (E_1) から 17β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (17β -hydroxysteroid dehydrogenase, E_2DH) により合成され、*IL-1β* はこの E_2DH の活性を乳がん細胞 MCF-7 で上昇させることが報告された⁶⁵。また、エストロゲン受容体と結合し、転写因子となりエストロゲン関連

遺伝子の発現を引き起こすこともわかってきた⁶⁶。さらに *IL-1β* の濃度は良性乳腺疾患よりも乳がん組織で高く^{67,68}、腫瘍組織では *IL-1α* と *IL-1Ra* 濃度はエストロゲン受容体濃度と相関する⁶⁹。われわれは、*IL-1B* C-31T *TT* 型で乳がんリスクが有意に高いことをはじめて報告し(症例231人, 対照186人), これはエストロゲン濃度が低下する閉経後女性で顕著であった。エストロゲンが高い状況では、*IL-1β* の役割は相対的に弱まることを考えると生物学的にもうなずける⁷⁰。

3) その他のがん

悪性リンパ腫についてもわれわれは同様に検討したが(症例372人, 対照241人), *IL-1A* C-889T, *IL-1B* T-31C, *IL-1RN* VNTR のいずれの多型とも関連は見出されなかった⁷¹。そのほか、スウェーデンで行われた多発性骨髄腫の症例対照研究(症例73人, 対照129人)でも *IL-1B* C3954T, *IL-1RN* VNTR の遺伝子型頻度に差はなく³²、36例の慢性リンパ性白血病と400例の対照とでの比較でも *IL-1A* C-889T, *IL-1B* C-511T, C3954T, *IL-1RN* VNTR の遺伝子型分布に差は認められなかった³³。

2. 慢性炎症性腸疾患

クローン病および潰瘍性大腸炎は、大腸壁に活性化された好中球やマクロファージが浸潤し炎症を繰り返す疾患である⁷²。その炎症組織中の *IL-1β* は *IL-1α* や *IL-8* と共に、正常組織よりも高濃度となっており^{73,74}、*IL-1Ra* と *IL-1* (*IL-1α* + *IL-1β*) の比はクローン病や潰瘍性大腸炎患者で低く、また同患者の大腸粘膜でも炎症がおきている部位は起きていない部位よりも低い⁷⁴。両疾患は炎症性疾患であるため、はやくから *IL-1* に関する多型の研究が行われてきた²⁹。

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の刺激による *IL-1Ra* 産生は、*in vitro* 実験では *IL-1RN* *2R* アレルを持つ単球の方が高い¹⁸。しかし、*2R* アレルを持つ者では大腸粘膜組織中の *IL-1Ra* 濃度が低い(つまり、*IL-1β* の作用が強くなる)と報告されている⁷⁴。*IL-1RN* の多型との関連を報告した第1報は、クローン病患者113例、潰瘍性大腸炎患者78例、対照261例による研究で、クローン病患者では有意に *2R* アレルを持つ者が多く(オッズ比2.0, 95%信頼区間1.3-3.2)、特に、病変が結腸全体に及んでいる症

例で顕著であったという結果であった²⁹⁾。生物学的な知見はこの関連を強く示唆するが、他の症例対照研究では明瞭な関連は報告されていない^{30,31,37,40)}。*IL-1A C-889T* および *IL-1B C-511T* についても関連は認められていない²⁹⁾。生活習慣など関連を修飾する要因の違いもあるかもしれない。例えば、喫煙はクローン病の再燃頻度を上昇させることが知られているが⁷⁵⁾、上記の症例対照研究は喫煙のような生活習慣についての考慮は含まれていない。遺伝子環境相互作用が強い場合ほど、生活習慣を考慮に入れない研究での結果不一致は顕著となろう。

ちなみに、消化性潰瘍はピロリ菌感染が大きな要因であるが、胃潰瘍より更に関連が強い十二指腸潰瘍に限れば⁷⁶⁾、*IL-1B 3954T* アレルと *IL-1RN 2R* アレルを持つ者は有意に罹患しにくいとの報告があり⁷⁷⁾、*IL-1RN* についてはクローン病と逆の関係になる。

3. 呼吸器疾患

呼吸器は外気との接触により炎症を引き起こす多様な刺激に常に曝されている。炎症性サイトカインの遺伝子多型と呼吸器疾患の発生リスクは重要な研究課題と言える。炎症箇所では *IL-1β* を含む炎症性サイトカインの濃度は高く、慢性副鼻腔炎でも同様であることが確認されている⁷⁸⁾。

喫煙は呼吸器疾患の明瞭な危険因子であり、*in vitro* ではたばこ煙が *IL-1β* の産生を抑制し⁷⁹⁾、免疫能の低下をきたすことが推察される。一方では、肺洗浄液中の *IL-1β* は喫煙者のほうが非喫煙者よりも高く、喫煙により *IL-1β* が *in vivo* では多く産生されることを先に紹介した⁵³⁾。これとは別に、喫煙者の気管支上皮細胞のほうが非喫煙者の気管支上皮細胞よりも、たばこ煙の誘導による *IL-1β* の産生が低いという報告があり⁸⁰⁾、*IL-1β* の産生が低く炎症が起きにくい人が喫煙者となるのかもしれない。実際、*IL-1β* の産生が低いと思われる *IL-1B C/C* 型に喫煙者が多いとの調査結果をわれわれは得ている⁸¹⁾。肺機能低下速度の速い喫煙者と遅い喫煙者での比較では、遅い者に *C/C* 型が多く、速い者に *C/T* 型および *T/T* 型が多いという報告もある⁸²⁾。炎症のおきやすい体質と喫煙習慣の関連については、更に調査する必要がある。

呼吸器疾患リスクと *IL-1B* の遺伝子型との関

連は興味深いところであるが、現時点での研究は限られている。症例245例と対照405例の喘息での研究では、全体では *IL-1B C-511T* の分布に差はなく、男で *C/T* 型が有意に症例で少なかった³⁸⁾。ヘテロ型でのみリスクの増減があるのは生物学的には通常解釈が難しく、この例でも合理的な説明は見出せない。女では *511C/C* 型でリスクが高い傾向にあった。

わが国で慢性閉塞性肺疾患と *IL-1B C-511T* および *IL-1RN VNTR* との関連が検討されたが、症例53例と対照65例では有意な関連は認められなかった⁸³⁾。また、サルコイドーシスについても関連は認められなかった²³⁾。白人でのサルコイドーシスの研究では *IL-1A -889C/C* は症例で60.0% (95人) で対照の44.2% (199人) より有意に多かったが、*IL-1B C-511T*、*IL-1B C3954T*、*IL-1RN VNTR* については有意な差は認められなかった³⁹⁾。

4. その他の疾患

1) 循環器疾患

動脈硬化には炎症が重要な役割を持っており、そのため炎症に関わる遺伝子多型は重要な研究課題となっている⁸⁴⁾。英国では *IL-1A C-889T*、*IL-1B C-511T* および *C3954T*、*IL-1RN VNTR* の多型が827人の献血者、232人の冠状動脈閉塞のない患者、674人の1枝および多枝の冠状動脈閉塞を持つ患者で調べられ、前3者の多型の分布には差は認められなかったが、*IL-1RN VNTR* については *2R/2R* 型の1枝冠状動脈閉塞のオッズ比が2.8 (95%信頼区間1.4-5.7) であった⁸⁵⁾。ドイツでは、1,850人のステント治療を受けた患者の追跡調査を行い、*IL-1RN VNTR* と連鎖する +2018の多型を調べたところアレル2 (*2R* に連鎖) のほうが有意に再閉塞のリスクが低いという逆方向の関連が報告された⁸⁶⁾。イタリアでの心筋梗塞に関する2つの研究では、*IL-1RN VNTR* とは関連がなかった^{87,88)}。

2) アルツハイマー病

IL-1β は脳内の種々の細胞で産生され、食欲を低下させるレプチンやシナプスの再構築に関与している。血液中濃度の上昇は発熱、食欲減退、低周波睡眠を引き起こす。脳内で傷害が発生すると、マイクログリア細胞 (脳に存在するマクロファージ) が *IL-1β* を産生する⁸⁹⁾。アルツハイマー

病の脳では IL-1 がマイクログリア細胞で過剰発現しており⁹⁰⁾、マイクログリアの脳内の分布と A β プラークの分布とがよく一致する⁹¹⁾。遺伝子多型との関連では、*IL-1A -889T/T* 型^{92,93)} およびこれと *IL-1B 3954T/T* を共に持つ者で⁹⁴⁾ リスクの上昇が報告されている。

3) 多発性硬化症

多発性硬化症患者では病態悪化時に脳脊髄液中の IL-1 β の濃度は高くなり、ミエリンを破壊するのに関与している⁸⁹⁾。多発性硬化症に関する第1報はオランダからの症例対照研究で、*IL-1RN 2R* アレル保持者は症例57例中38.5%と対照65例中57.9%、オッズ比2.2 (95%信頼区間1.07-4.55) という結果であった⁹⁵⁾。これに続いていくつかの研究が行われたが、*IL-1RN VNTR* 多型においても、*IL-1B C3954T* においても有意な差は認められなかった⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾。わが国は症例98例と対照104例の研究が行われたが、ここでも関連はみられなかった²⁶⁾。

4) 骨粗しょう症

IL-1 β は骨の吸収を促進し、IL-1Ra はこれを阻害する。これまでに3つの研究が報告されている。108人の英国の閉経後女性では *IL-1RN* の *2R* アレルを持つ者で脊椎の骨吸収が低かったという報告¹⁰¹⁾、*IL-1RN* の *4R/4R* を持つデンマークの女性では脊椎骨折リスクが1.68倍(95%信頼区間, 1.01-2.77) 高いが、*IL-1B C-511T* および *C3954T* の分布に差は認められなかったという報告¹⁰²⁾、286人のハンガリーの閉経後女性では骨密度と *IL-1RN VNTR* 遺伝子型との間に相関はなかったという報告である¹⁰³⁾。

5) その他

歯周炎については IL-1 に関する遺伝子多型研究も多く蓄積されつつあるが¹⁰⁴⁾、別稿を予定しているため、ここでは省略する。その他の疾患で有意な関連が報告された疾患としては肝硬変と *IL-1B* および *IL-1RN*¹⁰⁵⁾、アルコール性肝硬変と *IL-1B*²¹⁾、IgA腎症と *IL-1B* および *IL-1RN*¹⁰⁶⁾、糖尿病患者での腎症と *IL-1RN*¹⁰⁷⁾、習慣性流産と *IL-1B*¹⁰⁸⁾ など多様な疾患がある。

IV 考 察

遺伝子多型の数はおよそ1000塩基に1箇所あると推定されることから、30億塩基を持つヒトゲノ

ムには数百万箇所あると想像されている。遺伝子多型が個体の遺伝的体質をかなり規定していることには間違いがないが、それは数百万箇所ある遺伝子多型の一部である。本稿で取り上げた遺伝子多型についても、対象数が十分でないこと等の理由もあり疾病リスクと関連がないとする報告は多いが、まったく機能差を生じさせない遺伝子多型ではこれほど多くの関連ありとする結果が報告されることはないであろう。生物学的な知見も蓄積されてきていることを考え合わせると、これらの遺伝子多型は、特定の他の遺伝的背景や特定の生活習慣をしている集団では疾病発生に関与すると考えるほうが自然である。日本人については遺伝子型分布より *IL-1B T-31C* (または *IL-1B C-511T*) の影響が観察されやすく、今後いくつかの疾患との関連が報告されていくことが予想され、基本的な体質を決定する1つの指標となりえるであろう。

多くの遺伝子多型が注目されては否定されてきたこれまでの経験から、遺伝子多型について懐疑的な意見が広がりつつあるようにも思われるが、多くの検証の後に残っていく遺伝子多型はかなりあるものと予想され、*IL-1B* の多型もその1つと考えられる。*IL-1B* は多様な機能を持つことから、遺伝子型と疾患リスクに関するすべての研究を網羅することはできなかった。また、厳密な意味ではシステムテックな論文選択がされておらず、主観的な論文選択となった点は否めない。しかし、本稿から *IL-1B* の遺伝子多型が関与する疾患の多様さを知ることができよう。

遺伝子型決定は、ハイテク大量の遺伝子型決定技術が進むと共に、簡便安価通常機器でできる技術も生み出されてきている。*IL-1B T-31C* と *IL-1RN VNTR* についてはわれわれが2つの遺伝子を同時に増幅するポリメラーゼ連鎖反応 (duplex PCR-CTPP) を考案しており^{109,110)}、現在の通常の検査室においては最も有用な検査手法となった。遺伝子多型検査から判明する体質に基づき生活習慣を是正するという手法が、今後の予防に有用となってくように思われる。遺伝子多型検査が人間ドック等で利用されるのも時間の問題であろう。

これまでは、出生後の遺伝子型検査と言えば遺伝病遺伝子の遺伝子型であった。この場合には社

会的影響力も大きいことから、検査前のカウンセリングと検査後のカウンセリングを必要とする。しかし、遺伝子多型の場合には社会的影響はわずと小さく、必ずしもカウンセリングを必要としない。そのことは、飲酒ができるかどうかやABO式血液型検査の表現型検査は遺伝子型検査とほぼ同様な情報を提供するが、その検査が社会問題となることは通常ないことから理解できよう。遺伝病遺伝子検査と遺伝子多型は区別して取り扱われているのが現状である。しかし、遺伝子型は血縁者の間で共有され、生物学的親子関係の情報を提供するものであるから、その取り扱いには十分注意が必要である。また、遺伝子検査に限ったことではないが、その検査結果の解釈について十分理解できるような説明が必要である。遺伝子多型検査が医療に導入されるにあたっては説明を支援する技術の開発も必要である。なお、遺伝子多型研究を行う際には、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年3月29日）の遵守が必要となることも忘れてはならない。

(受付 2002. 7.16)
(採用 2002.12.16)

文 献

- Perera FP. Molecular epidemiology: on the path to prevention? J Natl Cancer Inst 2000; 92: 602-612.
- Knudsen LE, Loft SH, Autrup H. Risk assessment: the importance of genetic polymorphisms in man. Mutat Res. 2001 Oct 1; 482(1-2): 83-8.
- 竹下達也. 飲酒行動を決定する遺伝要因とその健康影響. 日衛誌 1999; 54: 450-459.
- Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP et al. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. Alcohol Clin Exp Res 2000; 24: 837-877.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. Carcinogenesis 1998; 19: 1383-1387.
- Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, et al. Gene-environment interaction between aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. Carcinogenesis 2001; 22: 923-916.
- 山田信博. アポ蛋白 E. 臨床検査 1996; 40: 1057-1061.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87: 2095-2147.
- Bailly S, di Giovine FS, Glakemore AIF, et al. Genetic polymorphism of human interleukin-1 α . Eur J Immunol 1993; 23: 1240-1245.
- Bailly S, Israel N, Fay M, et al. An intronic polymorphic repeat sequence modulates interleukin-1 α gene regulation. Mol Immunol 1996; 33: 999-1006.
- Armitage GC, Wu Y, Wang HY, et al. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. J Periodontol 2000; 71: 164-171.
- Hamajima N, Matsuo K, Saito T, et al. Interleukin 1 polymorphisms, lifestyle factors, and *Helicobacter pylori* infection. Jpn J Cancer Res 2001; 92: 383-389.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000; 404: 398-402. Corrections Nature 2001; 412: 99.
- Santtila S, Savinainen K, Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced iL-1 β production *in vitro*. Scand J Immunol 1998; 47: 195-198.
- Hulkkonen J, Laippala P, Hurme M. A rare allele combination of the interleukin-1 gene complex is associated with high interleukin-1 α plasma levels in healthy individuals. Eur Cytokine Netw 2000; 11: 251-255.
- Furuta T, Shirai N, Takashima M, et al. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. Am J Med 2002; 112: 141-143.
- Pociot F, Molvig J, Wogensens L. et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1beta) gene correlates with IL-1beta secretion *in vitro*. Eur J Clin Invest 1992; 22: 396-402.
- Danis VA, Millington M, Hyland VJ, et al. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subject variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. Clin Exp Immunol 1995; 99: 303-310.
- Witkin SS, Gerber S, Ledger WJ, et al. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease. Clin Infect Dis 2002; 34: 204-209.
- Lynch EA, Dinarello CA, Cannon JG. Gender difference in IL-1 α , IL-1 β , and IL-1 receptor antagonist secretion from mononuclear cells and urinary excretion. J Immunol 1994; 153: 300-306.
- Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, et al. Genetic polymorphisms of interleukin-1 β in association with the development of alcoholic liver disease in

- Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1305-1311.
- 22) Nishimura M, Mizuta I, Mizuta E, et al. Influence of interleukin-1 β gene polymorphisms on age-at-onset sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2000; 284: 73-76.
- 23) Niimi T, Sato S, Tomita H, et al. Lack of association with interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β gene polymorphisms in sarcoidosis patients. *Respir Med* 2000; 94: 1038-1042.
- 24) Kato S, Onda M, Yamada S, et al. Association of the interleukin-1 β polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001; 36: 696-699.
- 25) 勝田信行, 浜島信之, 松尾恵太郎, 他. 検診受診者でのヘリコバクターピロリ感染率とインターロイキン-1B(C-31T)の遺伝子多型. *日本公衛誌* 2001; 48: 604-612.
- 26) Niino M, Kikuchi S, Fukuzawa T, et al. Genetic polymorphisms of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist in association with multiple sclerosis in Japanese patients. *J Neuroimmunol* 2001; 118: 295-299.
- 27) Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Polymorphisms for interleukin-1 β (IL-1 β)-511 promoter, IL-1 β exon 5, and IL-1 receptor antagonist: nonassociation with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 506-511.
- 28) Chen WC, Wu HC, Chen HY, et al. Interleukin-1 β gene and receptor antagonist gene polymorphisms in patients with calcium oxalate stones. *Urol Res* 2001; 29: 321-324.
- 29) Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterol* 1994; 106: 637-642.
- 30) Hacker UT, Gomolka M, Keller E, et al. Lack of association between an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and ulcerative colitis. *Gut* 1997; 40: 623-627.
- 31) Nemetz A, Nosti-Escanilla MP, Molnar T, et al. IL-1B gene polymorphisms influence the course and severity of inflammatory bowel disease. *Immunogenet* 1999; 49: 527-531.
- 32) Zheng C, Huang D, Bergenbrant S, et al. Interleukin 6, tumour necrosis factor α , interleukin 1 β and interleukin 1 receptor antagonist promoter or coding gene polymorphisms in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 39-45.
- 33) Hulkkonen J, Vilpo J, Vilpo L, et al. Interleukin-1 β , interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 plasma levels and cytokine gene polymorphisms in chronic lymphocytic leukemia: correlation with prognostic parameter. *Haematologica* 2000; 85: 600-606.
- 34) Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterol* 2001; 121: 823-829.
- 35) Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, et al. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001; 48: 397-402.
- 36) Buchs N, di Giovine FS, Silverstri T, et al. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes Immun* 2001; 2: 222-228.
- 37) Craggs A, West S, Curtis A, et al. Absence of a genetic association between IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn disease in multiple populations from northeast England. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1173-1178.
- 38) Karjalainen J, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL-1 β genotype carries asthma susceptibility only in men. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 514-516.
- 39) Hutyrova B, Pantelidis P, Drabek J, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 148-151.
- 40) Mwantembe O, Gaillard M-C, Barkhuizen M, et al. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in control subjects. *Immunogenet* 2001; 52: 249-254.
- 41) Pillay V, Gaillard M-C, Halkas A, et al. Differences in the genotypes and plasma concentrations of the interleukin-1 receptor antagonist in black and white South African asthmatics and control subjects. *Cytokine* 2000; 12: 819-821.
- 42) O'Byrne KJ, Dagleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 473-483.
- 43) Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-1528.
- 44) Asaka M, Takeda H, Sugiya T, et al. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterol* 1997; 113: S56-S60.
- 45) Inoue M, Tajima K, Matsuura A, et al. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: a 10-year prospective cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2000; 161: 105-112.
- 46) Hamajima N, Ito H, Matsuo K, et al. *Helicobacter Pylori* Seropositivity, *Interleukin 1B* Polymorphism, and smoking among first-visit outpatients. *Asian Pacific J*

- Cancer Prev 2002; 3: 23–28.
- 47) Uno M, Hamajima N, Ito LS, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and *IL-1B* C-31T polymorphism among Japanese Brazilians. *Int J Mol Med* 2002; 10: 321–326.
 - 48) Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, et al. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter* 2001; 6: 116–124.
 - 49) Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut* 1998; 42: 227–234.
 - 50) El-Omar EM. The importance of interaction 1β in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48: 743–747.
 - 51) Montecucco C, Rappuoli R. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nature Rev* 2001; 2: 457–66.
 - 52) Hamajima N, Matsuo K, Suzuki T, et al. Low expression myeloperoxidase genotype negatively associated with *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 488–493.
 - 53) Kuschner WG, D'Alessandro A, Wong H, et al. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996; 9: 1989–1994.
 - 54) Kamada T, Haruma K, Komoto K, et al. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Helicobacter* 1999; 4: 204–210.
 - 55) Maconi G, Parente F, Russo A, et al. Do some patients with *Helicobacter pylori* infection benefit from an extension to 2 weeks of a proton pump inhibitor-based triple eradication therapy? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 359–366.
 - 56) Perri F, Villani MR, Festa V, et al. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1023–1029.
 - 57) Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, et al. Determinations of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1094–1101.
 - 58) Hamajima N, Inoue M, Tajima K, et al. Lifestyle and anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibody among outpatients. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 1038–1043.
 - 59) Murray LJ, McCrum EE, Evants AE, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 880–887.
 - 60) Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 175–182.
 - 61) Namekata T, Miki K, Kimmey M, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 820–830.
 - 62) The EUROGAST Study Group. Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 2194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34: 1672–1676.
 - 63) Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 474–478.
 - 64) Ito LS, Oba SM, Hamajima N, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity among 963 Japanese Brazilians according to sex, age, generation, and lifestyle factors. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 1150–1156.
 - 65) Duncan LJ, Coldham NG, Reed MJ. The interaction of cytokines in regulating oestradiol 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 63–68.
 - 66) Speirs V, Kerin MJ, Newton CJ, et al. Evidence for transcriptional activation of ER α by IL- 1β in breast cancer cells. *Int J Oncol* 1999; 15: 1251–1254.
 - 67) Jin L, Yuan RQ, Fuchs A, et al. Expression of interleukin-1B in human breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 421–433.
 - 68) Kurtzman SH, Anderson KH, Wang Y, et al. Cytokines in human breast cancer: IL- 1α and IL- 1β expression. *Oncol Rep* 1999; 6: 65–70.
 - 69) Miller LJ, Kurtzman SH, Anderson K, et al. Interleukin-1 family expression in human breast cancer: interleukin-1 receptor antagonist. *Cancer Invest* 2000; 1: 293–302.
 - 70) Ito LS, Iwata H, Hamajima N, et al. Significant reduction in breast cancer risk for Japanese women with *interleukin 1B-31CT/TT* relative to *CC* genotype. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 398–402.
 - 71) Matsuo K, Hamajima N, Suzuki R, et al. No substantial difference in genotype frequencies of interleukin and myeloperoxidase polymorphisms between malignant lymphoma patients and non-cancer controls. *Haematologica*. 2001; 86: 602–608.
 - 72) Dinarello CA, Wolf S. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328, 106–113.
 - 73) Tountas NA, Casini-Raggi V, Yang H, et al. Functional and ethnic association of allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1999; 117: 806–813.
 - 74) Andus T, Daig R, Vogl D, et al. Imbalance of the interleukin 1 system in colonic mucosal—association

- with intestinal inflammation and interleukin 1 receptor agonist genotype 2. *Gut* 1997; 41: 651-657.
- 75) Consnes J, Beaugerie L, Carbonne F, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterol* 2001; 120: 1093-1099.
- 76) Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 59-69.
- 77) Garcia-Gonzalez MA, Lanas A, Santolaria S, et al. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 368-375.
- 78) Lennard CM, Mann EA, Sun LL, et al. Interleukin-1 β , interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. *Am J Rhinol* 2000; 14: 367-173.
- 79) Ouyang Y, Virasch N, Hao P, et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 280-287.
- 80) Rusznak C, Mills PR, Devalia JL, et al. Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 β and ICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mon Biol* 2000; 23: 530-536.
- 81) Hamajima N, Katsuda N, Matsuo K, et al. Smoking habit and Interleukin C-31T polymorphism. *J Epidemiol* 2001; 11: 120-125.
- 82) Joos L, McIntyre L, Ruan J, et al. Association of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist haplotypes with rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2001; 56: 863-866.
- 83) Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Neither IL-1 β receptor antagonist, nor TNF- α polymorphisms are associated with susceptibility to COPD. *Respir Med* 2000; 94: 847-851.
- 84) Andreotti F, Porto I, Crea F, et al. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002; 87: 107-112.
- 85) Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 861-866.
- 86) Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2168-2173.
- 87) Manzoli A, Andreotti F, Varlotta C, et al. Allelic polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist gene in patients with acute or stable presentation of ischemic heart disease. *Cardiologia* 1999; 44: 825-830.
- 88) Iacoviello L, Donati MB, Gattone M. Possible different involvement of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in coronary single vessel disease and myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: E193.
- 89) Mrak RE, Griffin WS. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 903-908.
- 90) Griffin WST, Nicoll JAR, Grimaldi LME, et al. The pervasiveness of interleukin-1 in Alzheimer pathogenesis: a role for specific polymorphisms in disease risk. *Exp Gerontol* 2000; 35: 481-487.
- 91) Sheng JG, Mrak RE, Griffin WST. Microglial interleukin-1 α expression in brain regions in Alzheimer's disease: correlation with neuritic plaque distribution. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21: 290-301.
- 92) Grimaldi LM, Casadei VM, Ferri C, et al. Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1 α gene polymorphism. *Ann Neurol* 2000; 47: 361-365.
- 93) Du Y, Dodel RC, Eastwood BJ, et al. Association of an interleukin 1 α polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurol* 2000; 55: 480-483.
- 94) Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, et al. Association of interleukin 1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 365-368.
- 95) Crusius JBA, Pena AS, van Oosten BW, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 346: 979-980.
- 96) Sciacca FL, Ferri C, Vandenbroeck K, et al. Relevance of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS patients. *Neurology* 1999; 52: 1896-1898.
- 97) Semana G, Yaouanq J, Alizadeh M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene in multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 476.
- 98) Wansen K, Pastinen T, Kuokkanen S, et al. Immune system genes in multiple sclerosis: genetic association and linkage analyses of TCR β , IGH, IFG- γ and IL-1ra/IL-1 β loci. *J Neuroimmunol* 1997; 79: 29-36.
- 99) Schrijver HM, Crusius JB, Uitdehaag BM, et al. Association of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS. *Neurol* 1999; 52: 595-599.

- 100) Kantarci OH, Atkinson EJ, Hebrink DD, et al. Association of two variants in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2000; 106: 220-227.
- 101) Keen RW, Woodford-Roichens KL, Lanchbury JS, et al. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone* 1998; 23: 367-371.
- 102) Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, et al. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1beta gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 402-414.
- 103) Bajnok E, Takacs I, Vargha P, et al. Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone* 2000; 27: 559-562.
- 104) Green G, Hart TC. A critical assessment of interleukin-1 (IL-1) genotyping when used in a genetic susceptibility test for severe chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73: 231-247.
- 105) Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, et al. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001; 48: 397-402.
- 106) Syrjanen J, Hurme M, Lehtimaki T, et al. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 1079-1085.
- 107) Blakemore AI, Cox A, Gonzalez AM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum Genet* 1996; 97: 369-74.
- 108) Wang ZC, Yunis EJ, De Los Santos MJ, et al. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun* 2002; 3: 38-42.
- 109) Hamajima N, Saito T, Matsuo K, et al. Polymerase chain reaction with confronting two-pair primers for polymorphism genotyping. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 865-868.
- 110) Hamajima N. PCR-CTPP: a new genotyping technique in the era of genetic epidemiology. *Exp Rev Mol Diagn* 2001; 1: 119-123.
-

GENETIC POLYMORPHISMS RELATED TO INTERLEUKIN-1 β PRODUCTION AND DISEASE RISK

Nobuyuki HAMAJIMA* and Hidemichi YUASA^{2*}

Key words : gene polymorphisms, interleukin-1, disease risk, inflammation

Purpose *Interleukin (IL)-1A* C-889T, *IL-1B* C-511T, *IL-1B* C-31T, *IL-1B* C3954T, and *IL-1RN* 86-bp VNTR (variable number of tandem repeats) are polymorphisms potentially influencing IL-1 β production. This review summarizes 1) the biological roles of IL-1 β , 2) allele frequencies of the polymorphisms, and 3) the reported associations between these polymorphisms and disease risk.

Methods Papers were obtained from PubMed with keywords ‘‘IL-1, polymorphism’’, as well as from the references in each paper. The most relevant papers were then selected. In this review, a narrative approach was adopted.

Results IL-1 β is a multifunctional proinflammatory cytokine, whose signal is transduced through IL-1 receptor I (IL-1RI) on the cell surface. Binding levels are influenced by the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), IL-1RII (decoy receptor with no signal transduction), soluble IL-1RI, and soluble IL-1RII. *IL-1B* encoding IL-1 β is located on chromosome 2q14, along with *IL-1A* encoding IL-1 α and *IL-1RN* encoding IL-1Ra. The minor alleles, *IL-1A* -889T, *IL-1B* 3954T, and *IL-1RN* 2R, are rarer in Japanese than in Caucasians, while *IL-1B* -511T and *IL-1B* -31C are more frequent. These polymorphisms have been reported to have potential associations with the risk of diseases, such as stomach cancer, breast cancer, inflammatory bowel, Alzheimer’s, and osteoporosis.

Discussion Although there are many inconsistent findings on associations with the polymorphisms, *IL-1B* C-511T and the tightly linked T-31C may be useful for predicting the risk of diseases with an inflammation basis among Japanese.

* Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University Graduate School of Medicine

^{2*} Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Central Hospital of Tokai Medical Institute