

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1034 号	氏 名	小 口 貴 也
論文審査担当者	主 査 田 中 榮 司 副 査 浅 村 英 樹 ・ 瀧 伸 介		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>自己免疫性膵炎(AIP)は血清 IgG4 高値によって特徴づけられる特異な慢性膵炎で、種々の膵外病変を合併する。特に涙腺唾液腺病変は活動性の高い AIP に合併する傾向があり、この合併には多様な遺伝的背景が関連していると推測されている。GWAS(genome-wide association study)は、全ゲノムを通して、共通のシーケンスバリエーションと疾患感受性あるいは抵抗性との関連を明らかにするために幅広く行われている手法である。しかし、AIP の涙腺唾液腺病変合併に関する解析はこれまで行われていない。そこで今回、type 1 AIP の涙腺唾液腺病変合併に関連する遺伝的背景を明らかにする目的で GWAS 解析を行った。</p> <p>その結果、小口は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 涙腺・唾液腺病変合併群は非合併群と比較して活動性マーカーである IgG、IgG4 が有意に高値であり、膵外病変である腎病変と後腹膜線維症の合併率も有意に高率であった。2. GWAS 解析により type 1 AIP で、涙腺唾液腺病変合併に有意な相関を示した SNPs は、5 つの感受性遺伝子(KLF7、FRMD4B、SNCAIP、MATN2、MPPED2)と 5 つの抵抗遺伝子 (COL12A1、LOC101928923、SH3GL2、FLJ45537、NTRK3)内に存在している可能性が示唆された。3. GWAS での各 SNP の P 値と odds 比を元に選定し、機能的な関連が推測される <i>KLF7</i>、<i>FRMD4B</i>、<i>LOC101928923</i>、および <i>MPPED2</i> の 4 つの遺伝子について詳細マッピングを行った。その結果、<i>KLF7</i> 遺伝子内の rs2284932 は minor allele C の頻度($P=0.00062$, $P_c=0.003$, $OR=2.98$, $95\%CI=1.58-5.65$)、<i>FRMD4</i> 遺伝子内の rs4473559 の minor allele T の頻度 ($P=0.00015$, $P_c=0.0006$, $OR=3.38$, $95\%CI=1.77-7.65$)、および <i>MPPED2</i> 遺伝子内の rs514644 の minor allele C の頻度が A 群で有意に高く ($P=0.0075$, $P_c=0.045$, $OR=2.14$, $95\%CI=2.14(1.22-3.75)$)、<i>LOC101928923</i> 遺伝子では rs4379306 の minor allele T の頻度が有意に A 群で低かった。4. <i>LOC101928923</i> は <i>NOX3</i> と <i>MIR1202</i> との間に存在すること、および <i>NOX3</i> が多数の生物学的機能に関連していることより、<i>NOX3</i> が機能的に疾患の涙腺唾液腺病変合併に関連している可能性が考慮された。 <p>これらの結果より type 1 AIP の涙腺唾液腺病変合併に関連する遺伝子として 4 つの候補遺伝子(<i>KLF7</i>、<i>FRMD4B</i>、<i>NOX3</i>、<i>MPPED2</i>)が明らかになった。</p> <p>よって、主査・副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			