

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Investigation of Susceptibility Genes Triggering Lachrymal/Salivary Gland Lesion Complications in Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis (自己免疫性膵炎1型の日本患者における涙腺唾液腺病変の合併を引き起こす感受性遺伝子の研究)	
(論文の内容の要旨)	
<p>自己免疫性膵炎は血清 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自己免疫性膵炎(AIP)の病態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。本研究では、Affymetrix 社の Human Mapping 500K SNPs セットを用いて全ゲノムワイドで関連解析 (GWAS)を行い、涙腺唾液腺病変発症に影響を及ぼす遺伝子の候補を検索した。その後、これら候補について、GWAS に用いたセットに含まれていない新たな SNPs を用いた詳細マッピングを行い、疾患感受性遺伝子を同定した。涙腺唾液腺病変合併 AIP 群(A 群)50 人と非合併 AIP 群(B 群)53 人を対象とし、静脈血から抽出した DNA をゲノム解析に用いた。活動性マーカーである IgG、IgG4 値は A 群で有意に高値であった。両群間で有意差(<math>P&lt;0.0001</math>)を認めた SNPs によって同定される遺伝子を候補遺伝子とした。その結果、涙腺唾液腺病変合併と正の相関を示した 5 つの SNPs(特に rs2284932 [<math>P=0.0000021</math>])を含む 5 種類の感受性遺伝子と、合併と負の相関を示した 5 つの SNPs(特に rs9371942 [<math>P=0.00000039</math>])を含む 5 種類の抵抗性遺伝子が同定された。これらの内、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なった。その結果、<i>KLF7</i> 遺伝子内の rs2284932 は minor allele C の頻度 (<math>P=0.00062</math>, <math>P_c=0.003</math>, <math>OR=2.98</math>, <math>95\%CI=1.58-5.65</math>)、<i>FRMD4</i> 遺伝子内の rs4473559 の minor allele T の頻度 (<math>P=0.00015</math>, <math>P_c=0.0006</math>, <math>OR=3.38</math>, <math>95\%CI=1.77-7.65</math>)、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 (<math>P=0.0075</math>, <math>P_c=0.045</math>, <math>OR=2.14</math>, <math>95\%CI=2.14(1.22-3.75)</math>)、<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。本研究で検出した新たな 4 つの遺伝子は、1 型 AIP 患者の涙腺唾液腺病変合併と関連する候補遺伝子と考えられた。今後、異なるコホートでの検討で関連遺伝子の特異性を確認することや、関連遺伝子の機能的関連性についての検討が必要と考えられる。</p>	