

## 論文審査の結果の要旨

|  |                                 |     |         |
|--|---------------------------------|-----|---------|
| 報告番号   | 甲 第 1123 号                      | 氏 名 | 平 山 敦 大 |
| 論文審査担当者  | 主 査 宇佐美 真一<br>副 査 宮川 真一 ・ 竹下 敏一 |     |         |
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>クローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) に大別される炎症性腸疾患 (IBD) は、遺伝素因と環境因子を背景とした免疫応答異常による腸管の慢性炎症を発症要因とする多因子疾患と考えられている。遺伝素因については、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) による多くの検討で 200 以上の疾患感受性遺伝子が同定されたが、疾患感受性には人種差があることも明らかとなっている。2015 年多人種を対象とした GWAS において、IBD 疾患感受性と関連する 38 個の新たな遺伝子座が同定され、それにより、<i>Lymphocyte Antigen 75 (LY75)</i> の近傍に位置する遺伝子座が IBD 発症と関連することが報告された。<i>LY75</i> は Th1 免疫応答と関連し T 細胞機能および恒常性において重要な役割を果たすと考えられている DEC-205 をコードしている。今回、日本人の CD 患者、UC 患者および健常人を対象として、<i>LY75</i> 遺伝子多型と IBD 疾患感受性および表現型との関連を検討した。HapMap Data から <i>LY75</i> 遺伝子上の minor allele 頻度が 5% 以上の一塩基多型 (SNPs) 5 つ (rs1365798、rs13307、rs11690117、rs16822581、rs1511224) を選択した。TaqMan® PCR 法でそれぞれの遺伝子型を決定し、各群の allele 頻度、genotype 頻度および haplotype 頻度を比較検討した。また、CD の表現型 (腸管切除歴の有無、小腸病変の有無、肛門病変の有無) についても同様に検討した。その結果、平山敦大は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Genotype 頻度の検討では、1 つの SNP (rs16822581) において recessive model (CC+TC vs. TT) で CD 群 (76.5% vs. 23.5%) と健常対照群 (89.6% vs. 10.4%) との間有意差を認めた (<math>P = 0.045</math>、OR = 2.65、95%CI 1.24-5.64)。</li><li>Haplotype 頻度の検討では、強い連鎖不平衡にある 2 つのタグ SNP (rs1511224、rs16822581) において、haplotype (GT) は CD 群において健常対照群と比較し有意に高かった (43% vs. 33%; <math>P = 0.04</math>、OR = 1.56、95%CI 1.01-2.40)。</li><li>UC 群と健常対照群との間にはいずれの検討でも有意差は検出されなかった。</li><li>CD 表現型における検討では、haplotype (AC) の頻度が腸管切除歴の有無で有意差を認めた (28% vs. 48%; <math>P = 0.036</math>)。</li></ol> <p>これらの結果より、<i>LY75</i> 多型が日本人における CD 発症と関連している可能性が示唆され、人種間で共通の IBD 発症にかかわる遺伝素因があることが支持された。また、<i>LY75</i> の機能が実際に CD の疾患活動性と関連している可能性も示唆された。以上の内容より主査、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> |                                 |     |         |