

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	平山敦大
論文審査担当者	主査 宇佐美 真一 副査 宮川 眞一 ・ 竹下 敏一
論文題目	<i>Lymphocyte Antigen 75</i> Polymorphisms Are Associated with Disease Susceptibility and Phenotype in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease (日本人炎症性腸疾患患者における <i>Lymphocyte Antigen 75</i> 多型と疾患感受性および表現型との関連) (論文の内容の要旨)
	<p>【緒言】炎症性腸疾患 (IBD) はクローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) に大別され、粘膜障害や組織損傷により消化管機能異常を来す慢性炎症性疾患である。CD は消化管のあらゆる部位に壁全層性の炎症を来すことを特徴とし、UC は主として粘膜を障害しその炎症範囲は大腸に限局している。IBD 患者数は先進国、発展途上国ともに増加傾向であり、臨床的および経済的問題を生じている。IBD の病因解明は不十分であるが、遺伝的素因を背景として腸内微生物に対する不適切な免疫応答が腸管バリア機能の喪失を引き起こすことが発症要因と推定されている。遺伝的素因については、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) の発展により IBD の発症に至る分子経路の理解が進んでおり、様々な一塩基多型 (SNP) が IBD の疾患感受性と関連することが報告され、日本人集団の検討でも IBD の発症に関与する遺伝子座が報告されている。近年、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</i> (<i>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 CD8 陽性樹状細胞や胸腺上皮細胞に高レベルに発現する C 型レクチン受容体である DEC-205 をコードしており、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。これまで、日本人集団における <i>LY75</i> 多型と IBD 疾患感受性または表現型との関連を検討した報告はない。</p> <p>【目的と方法】日本人における <i>LY75</i> 遺伝子多型と IBD 疾患感受性および IBD 表現型との関連を明らかにすることを目的とした。日本人の CD 患者 51 人、UC 患者 94 人、健常人 269 人を対象とした。HapMap Data から <i>LY75</i> 遺伝子上の minor allele 頻度が 5% 以上の SNPs 5 つ (rs1365798、rs13307、rs11690117、rs16822581、rs1511224) を選択し、疾患感受性および表現型との関連を検討した。対象から得たゲノム DNA はフェノール法にて単離し、Applied Biosystems 社のプライマーを用いた TaqMan® PCR 法で遺伝子型を決定した。</p> <p>【結果】CD および UC 群と健常対照群との間の allele 頻度に統計学的有意差はなかった。しかし、genotype 頻度では、rs16822581 で recessive model (CC+TC vs. TT) において CD 群 (76.5% vs. 23.5%) と健常対照群 (89.6% vs. 10.4%) との間に有意差を認めた ($P = 0.045$、OR = 2.65、95%CI 1.24-5.64)。UC 群と健常対照群との間に有意差は検出されなかった。一方、haplotype 頻度の検討では、2 つのタグ SNP (rs1511224、rs16822581) は CD、UC および健常対照群において強い連鎖不平衡にあり、haplotype (GT) の頻度は 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%; $P = 0.04$、OR = 1.56、95%CI 1.01-2.40)。Haplotype 頻度の検討においても、UC 群と健常対照群との間に有意差は検出されなかった。表現型における検討では、CD における小腸病変の有無、腸管切除歴の有無および肛門病変の有無で allele 頻度に統計学的有意差はなかったが、haplotype (AC) の頻度では CD における腸管切除歴の有無で有意差を認めた (28% vs. 48%; $P = 0.036$)。</p>

【考察】本研究では *LY75* 遺伝子多型と IBD 疾患感受性との関連について検討し、CD 群と健常対照群との間において特定の genotype および haplotype で統計学的有意差があることが明らかとなった。この結果より、*LY75* 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た。既報では、ヨーロッパ人種および中央アジア人種において *LY75* 多型が IBD 発症と関連していることが示されており、人種間で共通の IBD 発症にかかわる遺伝的素因があることが支持された。*LY75* 遺伝子変異は CD の腸管外合併症である結節性紅斑と関連するとの報告があるが、本研究では結節性紅斑を含め腸管外合併症を有する患者が少なかったため、*LY75* 多型と腸管外合併症の関連については評価できなかった。CD の腸管外合併症である結節性紅斑の有病率は 2.3% であり、*LY75* 多型が日本人の CD 患者においても結節性紅斑と関連するかを評価するにはより大きな患者集団が必要である。本研究では、CD 群において腸管切除歴がないことと *LY75* 遺伝子の 1 つの haplotype が関連することが明らかとなった。この haplotype は、疾患感受性とは対立する塩基多型を有しており、*LY75* の機能が実際に CD の疾患活動性と関連している可能性が示唆された。本研究は患者数および健常対照者数が限られており、*LY75* 多型とそれらの遺伝子産物の発現および機能との関係を検証するためにはより対象の大きな検討が必要である。

【結語】*LY75* は日本人の CD 疾患感受性に関与しており、疾患活動性にも影響を及ぼしている可能性が示唆された。