

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲第 1231 号	氏名	鈴木 宏
論文審査担当者	主査 古庄 知己 副査 関島 良樹 ・ 中沢 洋三		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease; IBD)は主に潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に大別される。rs9264942 の発現量調節遺伝子座 (eQTL) の一塩基多型 (SNP) は、ヨーロッパ人においてヒト白血球抗原 (HLA) -C の発現量と関連付けられており、HLA-C 発現量はクローン病における疾患感受性遺伝子であることが報告されていた。また、日本人において HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 ハプロタイプが UC 発症に正の相関、CD 発症に対して負の相関を示すことが報告されており、日本人において rs9264942 が eQTL であるかどうかおよびこのハプロタイプとの相関解析を検討した報告はなかった。そのため、日本人で rs9264942 の eQTL SNP が HLA-C の発現量を調節するかどうか、および既報の HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 の各アレルと強い連鎖不平衡を有する rs2270191、rs3132550、rs6915986 の 3 つの SNPs、および rs9264942 の eQTL SNP が日本人の炎症性腸疾患発症とどのように関連するかを検討した。</p> <p>当院の健常なスタッフ 32 例でフローサイトメトリーでの rs9264942 多型間での HLA-C 発現量の解析を評価した。続いて当院、諏訪赤十字病院、東京山手メディカルセンターの 3 施設で集めた UC160 例、CD275 例と当科での過去の研究で用いた健常人 325 例、Disease Control として原発性胆汁性胆管炎(Primary Biliary Cholangitis; PBC) 328 例を用いて Realtime-PCR で Genotyping を行い、ハプロビューを用いた推定ハプロタイプの相関解析を行った。</p> <p>その結果、鈴木は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">rs9264942(C)は日本の健常人において HLA-C 発現量を調節する eQTL である。HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 ハプロタイプを持つと推定される TACC ハプロタイプはこの特定のハプロタイプと同様に UC 発症に正の感受性、CD 発症に負の感受性を示した。推定ハプロタイプ TACC の有無により CD 患者において臨床転帰 (腸管切除歴など)との関連が示唆された。4SNPs の相関解析から、欧米の既報と同様に日本人においても HLA-C の高発現は CD 発症に正の相関を示した。強い連鎖不平衡にある 3 つの SNP が特定の HLA ハプロタイプである HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 の代理マーカー候補となる可能性が示唆された。 <p>以上より、rs9264942 の eQTL SNP は日本人の HLA-C 発現量を調節することを示唆した。また、強い連鎖不平衡にある 3 つの SNP が特定の HLA ハプロタイプである HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 の代理マーカー候補である可能性を示唆しており、IBD 感受性および疾患転帰に関連していた。この結果は、IBD の発症および CD 患者の臨床経過を考える上で一助になると思われる。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>			