

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
<p>Polymorphism at rs9264942 is associated with HLA-C expression and inflammatory bowel disease in the Japanese</p> <p>(rs9264942 の多型は日本人の HLA-C 発現量と炎症性腸疾患と関連する)</p>	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】 炎症性腸疾患(IBD)は再燃と寛解を繰り返す腸の炎症性疾患である。主に潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に大別される。一塩基多型 (SNP) rs9264942 は、発現量調節遺伝子座 (eQTL) としてヒト白血球抗原 (HLA) -C の発現量と関連することがヨーロッパ人において示されており、HLA-C 発現量は CD の発症に正の感受性($p=3.0 \times 10^{-7}$, OR 1.35)を示す疾患感受性遺伝子であることが報告された。また、日本人では 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($p=4.0 \times 10^{-21}$, OR 2.65)、CD 発症に対して負の相関($p=1.1 \times 10^{-7}$, OR 0.40)を示すことが報告された。また rs9264942 が eQTL であるかどうかは人種により異なるとされておりこの SNP が日本人の IBD の疾患感受性に関連するかを検討した報告はなかった。本研究の目的は、rs9264942 が日本人において HLA-C 発現量を調節している eQTL であるかどうか、および日本人の IBD 感受性と強い相関を示す HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 ハプロタイプと rs9264942 がどのような関連を示すかを日本人の集団で明らかにするために本検討を行った。【方法】 健康人 32 名において rs9264942 の多型を PCR で調べ、フローサイトメトリーで発現量を解析した。また、IBD 感受性を示す HLA-C * 12 : 02、B * 52 : 01 および DRB1 * 15 : 02 の各アレルと非常に強い連鎖不平衡を有する 3 つの SNPs (rs2270191、rs3132550、rs6915986) を選出し、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康人 325 例、Disease Control として原発性胆汁性胆管炎(Primary Biliary Cholangitis; PBC) 328 例をについて 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。【結果】 rs9264942 アレルと HLA-C 発現量に関するフローサイトメトリーを用いた解析結果は、CD3e + CD8a + リンパ球において TT 遺伝子型よりも CC または CT 遺伝子型の方が HLA-C の発現量が有意に高かった($p=0.0021$)。また、IBD 感受性を示す HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 ハプロタイプに相応する 3 つの SNPs からなる推定ハプロタイプ TAC に rs9264942 アレル(C)を加えた 4 つの SNP からなるハプロタイプ TA(C)C は、UC で強い感受性($p=3.96 \times 10^{-7}$, OR 2.53)を示し、CD で抵抗性($p=0.002$, OR 0.50)を示した。また、rs9264942-C アレルの IBD 感受性について SNPs ハプロタイプから検討すると、UC と強い相関を示した TA(C)C の相補ハプロタイプ CG(T)T は UC で有意な抵抗性($p=2.66 \times 10^{-5}$, OR 0.56)を示し、CD では有意差を示さなかった($p=0.828$, OR 1.03)。しかし、(T) が (C) に代わった CG(C)T ハプロタイプは CD 感受性を示した($p=0.042$, OR 1.31)。このことから rs9264942 C アレルは CD 感受性に影響していることが示唆された。【結論】 rs9264942 の eQTL SNP は日本人の HLA-C 発現量を調節し、CD 感受性に影響していることを示唆した。また、強い連鎖不平衡にある 3 つの SNPs (rs2270191、rs3132550、rs6915986)は IBD 感受性に関わる特定の HLA ハプロタイプ HLA-C * 12 : 02 ~ B * 52 : 01 ~ DRB1 * 15 : 02 の代理マーカーとなり得ることが示唆された。</p>	