

(42)

氏名(生年月日)	武 岡 幸 代
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2109 号
学位授与の日付	平成 13 年 10 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Amino-acid substitutions in the IKAP gene product significantly increase risk for bronchial asthma in children (IKAP 遺伝子産物のアミノ酸変異と小児気管支喘息の関連に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 内山 竹彦, 岩田 誠

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

ヒトゲノム上の single nucleotide polymorphisms (SNPs) を利用し, その連鎖不平衡により, 気管支喘息の発症に関連する遺伝子を同定する。

〔対象および方法〕

対象は, 倫理委員会承認後, インフォームドコンセントを確立した関連施設に通院する気管支喘息患者 505 人, コントロールとしてのボランティア 372 人である。Wjst らが 1999 年に気管支喘息患者で, IgE 上昇, RAST 陽性との linkage study でマップした常染色体 9 番長腕上にあり, NF- κ B シグナル伝達系の調節因子とされる I- κ B associated protein (IKAP) 遺伝子を候補遺伝子とした。同遺伝子上の, SNPs をダイレクトシーケンシングによって同定し, それらにつき患者 genomic DNA を抽出し, allele-specific oligonucleotide hybridization 法と restriction fragment length polymorphism-PCR 法によるタイピングを行い, 連鎖解析とハプロタイプ解析を行った。

〔結果〕

IKAP 遺伝子上のコード領域に 6 個の SNPs (T819 C, G2295 A, A2446 C, A2490 G, T3214 A, C3473 T) を同定した。それぞれの SNP のゲノムタイプと気管支喘息との連鎖解析の結果, 小児気管支喘息群において, アミノ酸変化を伴う T3214 A と C3473 T とで強い相関を示した ($p=0.0009$, $p=0.000004$)。また, ハ

プロタイプ解析の結果, 2 つのアミノ酸変異を伴うハプロタイプ TGAAAT が小児気管支喘息患者とオッズ比 2.94 と強い関連を認めた。さらにハプロタイプ TGAAAT と T819 C の locus 以外全て異なるゲノムタイプを持つハプロタイプ TACGTC では気管支喘息に罹患する確率が低かった ($p=0.002$, オッズ比 9.83)。

〔考察〕

多因子疾患である気管支喘息は, これまでにも, その etiology については探究されているが, 地域差, 人種差を越えて確証を得たものは少ない。幾つかの候補遺伝子, 領域群が推定されているが, IKAP はこの中の一つの有力な遺伝子である。IKAP は炎症反応における NF- κ B シグナル伝達系において, そのシグナル伝達を制御する重要な役割を担っている。本研究では IKAP のハプロタイプと小児気管支喘息との間に関連が認められた。そのハプロタイプの遺伝子産物は 2 つのアミノ酸変異を伴っており, シグナル伝達速度や効率に変化を与える可能性がある。今後, 小児期喘息での IKAP 遺伝子の意義づけについては, その機能解析とハプロタイプがおよぼす影響についての研究が必要である。

〔結論〕

IKAP 遺伝子の 2 箇所にアミノ酸変異を持つハプロタイプと小児気管支喘息との間に強い関連が認められた。

論文審査の要旨

多因子性のヒト疾患では候補遺伝子の特定が困難である。ヒトゲノム上の SNPs : single nucleotide polymorphisms を利用し、その連鎖平衡により気管支喘息の発症に関連する遺伝子を同定し、他疾患にも応用する方法の確立を目的とした。インフォームドコンセントを得た気管支喘息患者 505 人、健常人 372 名を対象に、常染色体 9 番長腕に存在する IKAP : I- κ B associated protein を候補遺伝子として、連鎖解析とハプロタイプ解析を行った。

小児気管支喘息患者では、連鎖解析で T3214A と C3473T とで強い相関を示し、ハプロタイプ解析で TGAAAT と強い関連を認めた。IKAP は NF- κ B 伝達系を制御する重要な役割を担っており、今後これらの結果と臨床像との対比検討が必要である。以前のアトピー性皮膚炎における解析の成功と併せて、この方法が多因子性ヒト疾患における候補遺伝子の同定に有用であることを示した点で、学術的に意義のある論文である。

主論文公表誌

Amino-acid Substitutions in the IKAP gene product significantly increase risk for bronchial asthma in children (IKAP 遺伝子産物のアミノ酸変異と小児気管支喘息との関連に関する研究)

Journal of Human Genetics Vol 46 57-63 頁
(2001 年 2 月 21 日発行) 武岡幸代, 鶴木元香,
尾内善広, 土居 悟, 藤原 寛, 宮武明彦, 藤
田きみゑ, 井ノ上逸朗, 中村祐輔, 玉利真由美

副論文公表誌

- 1) Association studies of 33 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 29 candidate genes for bronchial asthma: positive association a T924C poly-

morphism in the thromboxane A2 receptor gene (気管支喘息と 29 候補遺伝子上の 33 一塩基多型を用いた連鎖解析: トロンボキサン A2 レセプター遺伝子の T924C と関連があった). Hum Genet (106) : 440-446 (2000) 鶴木元香, 古田幸代, 尾内善広, 渡邊 乙, 土居 悟, 藤原 寛, 宮武明彦, 藤田きみゑ, 玉利真由美, 中村祐輔

- 2) Anorexia nervosa with severe liver dysfunction and subsequent critical complications (神経性食思不振症に重篤な肝障害, ならびに多臓器不全を合併した一例). Inter Med 38 (7) : 575-579 (1999) 古田幸代, 小澤ゆか子, 前島 潔, 田代博一, 北洞哲治, 長谷川慶華, 黒田重臣, 生田憲正