

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	小 倉 洋 二
論文審査担当者	主 査	整形外科学	松 本 守 雄	
	ゲノム医学	小 崎 健次郎	ゲノム医学	工 藤 純
	分子生物学	塩 見 春 彦		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	小崎 健次郎
			試問日	平成28年 1月15日
(論文審査の要旨)				
論文題名：A Functional SNP in <i>BNC2</i> Is Associated with Adolescent Idiopathic Scoliosis (<i>BNC2</i> 遺伝子内の機能的SNPは思春期特発性側弯症の発症に関与する)				
<p>思春期特発性側弯症 (AIS) は多因子遺伝病であるが、疾患感受性遺伝子はこれまでに4個同定されているのみである。また、AISの発症機序は未だ解明されていない。本論文では、ゲノムワイド相関解析 (GWAS) のサンプル数を大幅に増やし、患者4,332人と対照15,864人での相関解析を行い、一塩基多型 (SNP)、rs3904778とAISとの相関を新たに発見した。本SNPはbasonuclin-2 (<i>BNC2</i>) 遺伝子の第3イントロンに存在し、実際の発症に関わるfunctional SNPは本SNPの近傍にあるrs10738445であることを解明した。また、ルシフェラーゼアッセイとゲルシフトアッセイを行い、rs10738445の一塩基の変化により、周囲の配列に、転写因子Yin Yang 1 (YY1) が結合しやすくなることが分かった。rs10738445がリスクアレルをもつ時にYY1が結合しやすくなり、脊髄や骨、軟骨での<i>BNC2</i>の発現が増加し、側弯症のリスクとなることが示唆された。実際にzebrafishで<i>BNC2</i>を過剰発現させたところ、側弯症様の表現型を示すことが示された。AISの新規の座位を発見するとともに、発症の分子機構を初めて解明した。</p> <p>質疑では実際のヒト組織でgenotypeごとに<i>BNC2</i>の発現量が異なるのかを問われた。軟骨組織のcDNAを用いて定量PCRを行い、発現量の比較を行ったが3つのgenotype間で有意差はなかったと回答された。</p> <p>次に、AISに見られる大きな性差の原因は遺伝子研究からわかっているか問われた。詳しいメカニズムはわかっていないが、<i>BNC2</i>は子宮・卵巣で高発現していることや、プロモーター領域にestrogen receptor αの結合部位が多く存在することから、性差を説明し得る候補遺伝子であると回答された。また、<i>BNC2</i>の発現に性差があるかを問われたが、子宮・卵巣では多く発現しているが精巣では高発現ではないという事実はあるが、同一組織での男女差は検討しておらず、今後の検討が必要であると回答された。</p> <p>rs10738445はイントロンにあり、スプライシングに影響がないのか問われたが、予測プログラムで検討した結果、スプライシングには影響する可能性は低いと推定されたと回答された。</p> <p>GWASの患者と対照群における各グループの性比に差があったかを問われた。男性は、患者で5.0%、対照で57.3%と相違していたとの回答がなされた。しかし、女性だけでのサブ解析でも結果は変わりなかったことから、患者・対照間の性比の差はGWASの結果に大きな影響を与えていないと判断したと回答された。また、対照に側弯症が含まれている可能性について問われたが、AISの有病率は2~3%であるため、含まれていたとしても結果に大きな影響は与えないと判断した、と回答された。</p> <p>本研究の結果を実臨床でどのように役立てるのかと問われた。<i>BNC2</i>で説明できる遺伝性は1%未満であり、今のところ実臨床に直結はしないが、関節リウマチのケースのように国際メタアナリシスを行い、百個を超える座位が見つければ発症予測モデル作成に応用可能である、と回答された。</p> <p>最後に、<i>BNC2</i>を含む9番染色体短腕領域の欠失・重複などの異常があった場合に、側弯が発生することは知られているのか、と問われた。そのような報告はない、と回答された。</p> <p>以上のように、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているものの、AISの新たな疾患感受性遺伝子を発見し、その分子機構を解明した点において、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				