

主 論 文 要 旨

| | | | | |
|---|-------|---|-----|---------|
| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 坂 井 健 良 |
| 主 論 文 題 名 | | | | |
| Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population (日本人集団におけるゲノムワイド関連解析による子宮平滑筋腫新規関連遺伝子座の 同定) | | | | |
| (内容の要旨) | | | | |
| <p>子宮平滑筋腫は日本人女性の約30%にみられる良性の婦人科腫瘍である。発症リスクとして性ステロイドなどや遺伝的要因が報告されているが、日本人集団での疾患関連遺伝子に関しては未だに不明な点も多い。今回日本人における子宮平滑筋腫の疾患関連遺伝子を同定することを目的とし、ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) を行った。</p> <p>バイオバンク・ジャパン (BioBank Japan : BBJ) など で収集された子宮平滑筋腫13,746人、コントロール70,316人のDNAサンプルを用いて2段階のGWASを行った。その結果13の遺伝子座がゲノムワイド有意性 ($P = 6.6 \times 10^{-9}$) を満たした。次にそれらの13遺伝子座に対して新たに独立したBBJ とKeio Women's Health Biobank (KWB) で収集された子宮平滑筋腫3,483人、コントロール4,795人のDNAサンプルを用いて再現性確認の解析を行った。さらに同定された関連領域において、臨床情報とのサブグループ解析や他疾患とのPleiotropic解析、またKWBで収集した腫瘍検体から抽出したDNAを用いた機能解析を行った。</p> <p>その結果12q23.2 (rs17033114, $P = 6.12 \times 10^{-25}$, OR = 1.177 (1.141-1.213), <i>LINC00485</i>) の新規 1 遺伝子座を含む、9遺伝子座がゲノムワイドに有意な関連領域として同定された。臨床情報との関連を検討したサブグループ解析では、5遺伝子座 (3q26.2, 5p15.33, 10q24.33, 11p15.5, 13q14.11) が多発筋腫との関連を示し、2遺伝子座 (3q26.2, 10q24.33) が粘膜下筋腫との関連を示した。またPleiotropic解析では6遺伝子座が悪性腫瘍との関連を示した。さらに5p15.33 (<i>TERT</i>) と3p26.2 (<i>TERC</i>) のテロメアと関連する領域の関連が示され、特にrs2251795 (3q26.2) の疾患リスクアレル (Tアレル) が、正常組織及び子宮平滑筋腫において長いテロメア長との関連があることを示した。</p> <p>今回新規に同定されたrs17033114 (12q23.2, <i>LINC00485</i>) は、胎児の出生体重との関連報告があり、Single-nucleotide polymorphism (SNP) の機能が子宮内のホルモン環境に関連する可能性があるが、詳細なメカニズムに関してはさらなる検討を要する。またrs3820282 (1p36.12, <i>WNT4</i>) においては、リスクアレルでWNT4とエストロゲン受容体の結合性が増強することが報告されており、WNT/CTNNB1 signalを介して子宮平滑筋腫の発症に関わる可能性がある。また多発筋腫や粘膜下筋腫と関連するSNPは将来の個別化医療などの応用につながることを期待される。</p> <p>本検討により子宮平滑筋腫の新規領域を含む9つの関連遺伝子座が同定された。今後の日本人における子宮平滑筋腫の疾患関連遺伝子の同定、発生機構の解明につながると期待される。</p> | | | | |