

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	三 宅 敦
論文審査担当者 主 査 整形外科 戸 山 芳 昭 ゲノム医学 工 藤 純 ゲノム医学 小 崎 健次郎 システム医学 洪 実 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：工藤 純 試問日：平成26年 1月14日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Identification of a Susceptibility Locus for Severe Adolescent Idiopathic Scoliosis on Chromosome 17q24.3 (重症思春期特発性側弯症に感受性のある領域を染色体17q24.3に同定) 思春期特発性側弯症 (adolescent idiopathic scoliosis : AIS) はその発症に遺伝因子が関与する。過去に全ゲノム相関解析 (genome wide association study : GWAS) を用いてAISの発症に対する疾患感受性遺伝子 <i>LBX1</i> 、 <i>GPR126</i> を同定した。一方、AISの何割かは自然経過で重症化する。その原因の1つも遺伝因子と考えられることから、AIS重症化の遺伝的要因の解明を目的としてAISの患者を重症者に限定してGWASを行った (患者822例、対照11297例)。GWASを含む2段階スクリーニング法の結果、6つの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) で基準値を満たす相関を認めた。このうち5つは <i>LBX1</i> 、 <i>GPR126</i> 近傍の過去に報告したSNPであり、重症度に関係なくAISの発症に関連することが証明された。残る1つが新規のSNP : rs12946942であった。rs12946942に対して中国人 (患者571例、対照326例) で再現解析を行ったところ同様に強い相関を認めた。rs12946942は <i>SOX9</i> の880 kb上流に、 <i>KCNJ2</i> の1000kb下流に存在した。 <i>SOX9</i> は屈曲肢異形成症、 <i>KCNJ2</i> はAndersen-Tawil syndromeの原因遺伝子であり、いずれも表現型に側弯を含む。そこで、このSNPとこれらの遺伝子の関連性を文献的に考察した。過去の報告からrs12946942は <i>SOX9</i> のエンハンサー領域に存在し、 <i>SOX9</i> の発現量を調節することで側弯の重症化に関与すると考えられた。 <i>KCNJ2</i> との直接の関連は不明であったが、17q24.2-17q24.3の欠失による疾患の報告が数例あり、rs12946942と <i>KCNJ2</i> いずれも欠失している患者ではその症状に側弯が含まれるが、rs12946942は欠失しておらず <i>KCNJ2</i> のみを欠失している患者では症状に側弯が含まれなかった。このことは、rs12946942と <i>KCNJ2</i> の関連よりも上記の <i>SOX9</i> との関連を示唆するものと考えられた。 審査では、まず <i>SOX9</i> にはいくつかの組織特異的なエンハンサーが知られているが、rs12946942はいずれかの領域とオーバーラップするのかが質問がなされた。rs12946942は前立腺に特異的なエンハンサー領域とオーバーラップしていると回答され、rs12946942を含むエンハンサー領域の組織特異性について実験的な検証を要する旨が回答された。次に日本人、中国人以外の人種での再現性について質問がなされた。これまでに他の人種で再現性が得られたという報告はまだない。rs12946942は、アジア人以外ではリスクアレル頻度が非常に少ないため、アジア人以外で再現される可能性は低いとの回答がなされた。次にrs12946942はAISの重症化に関連するとのことだがAISの発症との関連があるかについて質問がなされた。過去に行われたAISの発症に対するGWASでrs12946942に有意な相関は認められず、AIS発症との関連はないと考えるとの回答がなされた。また、疾患感受性遺伝子が複数見つかることで、リスクアレルを多く持つ人でより発症しやすいなどの予測が可能かについての質問がなされた。これに対して、将来的には可能と考えており、それが本研究の第一の目的であるとの回答がなされた。 以上のように、本研究は <i>SOX9</i> 、 <i>KCNJ2</i> の機能と疾患の関与についてさらに検討されるべき点を残しているものの、世界で初めてAISの重症化に関連する領域を同定した点、 <i>LBX1</i> 、 <i>GPR126</i> が重症度に関わらずAISの発症に寄与することを証明した点で有意義であると評価された。				