

あき やま ふみ ひろ

氏名	秋山史大
学位	博士(医学)
学位記番号	新大院博(医)第8号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Single-nucleotide polymorphisms in the class II region of the major histocompatibility complex in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy (日本人のIgA腎症はHLA class IIに存在する遺伝子多型と相関をもつ)
論文審査委員	主査 教授 山本 格 副査 教授 下條 文武 副査 教授 木南 凌

## 博士論文の要旨

IgA腎症は、日本で最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であるが、未だその発症、進展の機序が解明されていない。我々は、一塩基多型(SNP)を用いたゲノムワイド相関解析により、IgA腎症の発症に関与する遺伝的要因を同定することを目的とする。

日本人の標準SNPであるJSNP(約8万SNP)をタイピング対象とした。JSNPは、日本人サンプルを対象として、主に遺伝子上に存在する一塩基多型として発見されたものである。我々は、SNPタイピングを3段階に分けて行い、各段階で相関解析を施行した。1次スクリーニングでは、IgA腎症94例対コントロール658例で相関解析を行い、p値0.01未満であったものに関しては、更にIgA腎症のサンプル数を増やしていく。最大限にまで増やし、最終的に大きな有意差の得られたものは、疾患関連SNPと考える。また周囲のSNPの解析として連鎖不平衡マッピング、ハプロタイプ解析などを行い、疾患関連遺伝子を同定し、さらに機能解析を行う。

HLA class II領域(6p21)で大きな相関が認められた。HLA-DRA遺伝子上の3つのSNPで大きな有意差が得られ( $p=1 \times 10^{-6}$ 、オッズ比1.91)、このうち第4エクソンに存在するSNPはアミノ酸変化を伴うものであった。このアミノ酸変化がHLA-DRA分子の機能的変化をきたし、疾患の発症に関与している可能性が考えられた。HLA class II全領域のSNPで連鎖不平衡マッピングを行ったところ、5つのブロック形成が認められた。HLA-DRA上のSNPは1つのブロックを形成し、この領域に疾患関連遺伝子が存在するものと考えられた。

HLA-DRAのセントロメア側に存在する、HLA-DRB1、DQA1、B1は非常に多型に富んでおり、SNPタイピングは不可能であった。このため、ダイレクトシーケンスを行いHLA DRB1の遺伝子型のタイピングを行った。その結果、DRB1\*04がケースで有意に多いという結果( $p=0.034$ 、オッズ比1.56)が得られたが、HLA-DRA程の大きな相関は得られなかった。

HLA-DRA 上の SNP は IgA 腎症と強い相関を認めた。IgA 腎症の発症に関与している可能性が考えられたが、発症にどのような役割を果たすのか検討を進める必要がある。

## 審査結果の要旨

本研究の目的は、SNP を用いたゲノムワイド相関解析により、IgA 腎症の発症に関与する遺伝的要因を同定することであった。

初めに IgA 腎症 94 例、コントロール 658 例で相関解析を行い、p 値 0.01 未満の相関が得られた SNP について、更に症例数を増やし、最終的に大きな有意差の得られたものを、疾患関連 SNP と考え、周囲の SNP 解析による連鎖不平衡マッピング、ハプロタイプ解析を行い、疾患関連遺伝子の同定を行った。

その結果、6p21 に存在する遺伝子である HLA-DRA 上の 3 つの SNP で大きな有意差 ( $p=1 \times 10^{-6}$ 、オッズ比 1.91) が得られ、そのうち第 4 エクソンに存在する SNP はアミノ酸変異を伴うこと、HLA class II 全領域の SNP の連鎖不平衡マッピングでは、DRA 上の SNP は 1 つのブロックを形成していることが示された。また、DRB、DQA、DQB は多型性に富むため、ダイレクトシーケンスにより HLA タイピングを行い、DRB1 の \*04 が IgA 腎症ケースで有意 ( $p=0.034$ 、オッズ比 1.56) に多いことも明らかにした。

以上、本研究は、HLA-DRA 上の SNP は IgA 腎症の発症と大きな相関があることを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。