

	はいの かずふみ
氏 名	生 野 寿 史
学 位	博 士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第146号
学位授与の日付	平成19年 3月22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	SNP 相関解析による子宮内膜症の疾患感受性に関与する遺 伝子群の検索
論文審査委員	主査 教授 田 中 憲 一 副査 教授 木 南 凌 副査 教授 岡 田 正 彦

博士論文の要旨

【目的】

子宮内膜症とは、子宮内膜組織またはその類似組織が子宮以外の部位に存在するものとして定義されており、様々な疼痛の原因および不妊とも関連した慢性の婦人科疾患である。子宮内膜症は生殖年齢女性の 6-10%にみられる比較的頻度の高い疾患であるが、その発症機序についてはいまだ明らかにされていない。これまでにわれわれは、27039 個のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイド相関解析により 9 つの候補領域 (4p15.2/ 4q28.1/ 6p21.32/ 9p21.3/ 9q21.31/ 10p14/ 10q11.21/ 10q21.1/ 13q12.3) を限定した。今回、これらの候補領域から子宮内膜症の疾患感受性に関与する遺伝子群の検索を目的として SNP 相関解析を行った。

【対象と方法】

疾患群として r-ASRM 分類(revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis)にて III 期, IV 期の子宮内膜症あるいは画像診断 (CT, MRI, 超音波断層法のいずれか 2 つ)により 3cm 以上の内膜症性嚢胞を認めた子宮内膜症症例 600 例、対照群として手術所見にて子宮内膜症が否定された方あるいは月経困難症・不妊治療歴がない経産婦人 600 例より得られたゲノム DNA を対象とした。方法は、マイクロサテライトの前後約 200kb を候補領域として SNP を約 10kb 間隔に設定。Taqman 法あるいは Direct Sequence 法にて多型判定を施行し、疾患群・対照群にてアレル頻度差異を χ^2 検定により検定した。統計解析は、 $p < 0.05$ を有意基準とした。

【結果】

9 つの候補領域のうち SNP 相関解析にて有意差を認めた領域は 5 領域 (4q28.1/ 6p21.32/ 9p21.3/ 10p14/ 10q11.21) であった。これら 5 領域のうち候補遺伝子が存在する 3 領域においては、CDKN2B (9p21.3), ALOX5 (10q11.21), HLA-DQA2/ DQB2 (6p21.32) の 4 遺伝子が候補遺伝子として存在し、それぞれ CDKN2B; $p=0.0025$ (case 25.8% vs control 20.3%), ALOX5; $p=0.0093$ (case 16.3% vs control 20.8%), HLA-DQA2; $p=0.019$ (case 18.7% vs control 22.7%), HLA-DQB2; $p=0.0034$ (case 29.5% vs control 35.4%) と有意なアレル頻度差を認めた。

【結論】

9つの候補領域を対象とした SNP 相関解析により G1 期での細胞周期休止に関わる CDKN2B, アラキドン酸カスケードでのロイコトリエン産生に関与する ALOX5, MHC classII に属する HLA-DQA2 および HLA-DQB2 の 4 遺伝子が子宮内膜症との関連が推測される候補遺伝子として同定された。

(論文審査の要旨)

子宮内膜症は比較的頻度の高い疾患であるが、その発症機序についてはいまだ明らかにされていない。今回、子宮内膜症の原因遺伝子検索のため、9つの候補領域内の遺伝子を対象として SNP 相関解析を行った。子宮内膜症症例 600 例、対照群 600 例のゲノム DNA を対象とし、9つのマイクロサテライトの前後約 200kb に SNP を約 10kb 間隔に設定。Taqman 法あるいは Direct Sequence 法にて多型判定を施行、疾患群・対照群にてアレル頻度差異を χ^2 検定により検定した。統計解析は、 $p < 0.05$ を有意基準とした。

9つの候補領域のうち SNP 相関解析にて有意差を認めた領域は 5 領域であり、この中にマップされる CDKN2B (9p21.3), ALOX5 (10q11.21), HLA-DQA2/DQB2 (6p21.32) の 4 遺伝子それぞれで (CDKN2B; $p=0.0025$, ALOX5; $p=0.0093$, HLA-DQA2; $p=0.019$, HLA-DQB2; $p=0.0034$) 有意なアレル頻度差を認め、候補遺伝子と推測された。

以上、本論文は子宮内膜症との関連が推測される 4 候補遺伝子を選びだした点に学位論文としての価値を認める。