

# Association Study of 71 European Crohn's Disease Susceptibility Loci in a Japanese Population

平野, 敦士

<https://hdl.handle.net/2324/1398322>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）



氏名・(本籍・国籍)	ひらの あつ し 平 野 敦 士 (福岡県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	医博甲第2634号
学位授与の日付	平成25年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 医学専攻
学 位 論 文 題 目	Association Study of 71 European Crohn's Disease Susceptibility Loci in a Japanese Population (欧州で同定されたクローン病感受性遺伝子領域71箇所における日本人集団での関連解析)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 佐々木 裕 之 (副 査) 教 授 福 井 宣 規 教 授 田 中 雅 夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

**背景：**欧州において、クローン病のゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study : GWAS) の大規模メタ解析が行われ、71 箇所の疾患感受性遺伝子領域が同定された。しかしながら、これらの領域が日本人においても共通の疾患感受性遺伝子領域であるかどうかは明らかでない。

**方法：**日本人のクローン病患者群 1311 例と対照群 6585 例を対象として 71 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) のタイピングを行い、コクラン・アーミテージ検定を用いて各 SNP とクローン病との関連を評価した。また、クローン病との関連がみられた SNP において、遺伝子型と病型との関連を評価した。

**結果：**27SNP においてクローン病との関連がみられ ( $P < 0.05$ )、そのうち 11SNP においてはボンフェローニ補正を加えても有意な関連がみられた ( $P < 0.0007$ )。17SNP においては、統計的検出力が十分であったにもかかわらずクローン病との関連がみられなかった。また 9SNP は日本人では非常に稀もしくは存在しない多型であった。日本人において、*NOD2*、*ATG16L1*、*IRGM*などの自然免疫に属する遺伝子領域の多型はクローン病との関連はみられなかった。遺伝子型と病型との関連解析では、*TNFSF15*のマーカーである rs3810936 と重症な病型との関連がみられた。

**結論：**クローン病の疾患感受性に関する遺伝的背景が日本人と欧州人で異なることが示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

欧州において、クローン病のゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study: GWAS) の大規模メタ解析が行われ、71 箇所の疾患感受性遺伝子領域が同定された。しかしながら、これらの領域が日本人においても共通の疾患感受性遺伝子領域であるかどうかは明らかでない。本研究では、日本人のクローン病患者群 1311 例と対照群 6585 例を対象として 71 箇所の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) のタイピングを行い、コクラン・アーミテージ検定を用いて各 SNP とクローン病との関連を評価した。また、クローン病との関連がみられた SNP において、遺伝子

型と病型との関連を評価した。その結果、27SNP においてクローン病との関連がみられ ( $P < 0.05$ )、そのうち 11SNP においてはボンフェローニ補正を加えても有意な関連がみられた ( $P < 0.0007$ )。17SNP においては、統計的検出力が十分であったにもかかわらずクローン病との関連がみられなかった。また、9SNP は日本人では非常に稀もしくは存在しない多型であった。さらに、*NOD2*、*ATG16L1*、*IRGM*などの自然免疫に属する遺伝子領域の多型はクローン病との関連はみられなかった。遺伝子型と病型との関連解析では、*TNFSF15*のマーカである rs3810936 と重症な病型との関連がみられた。以上の結果より、クローン病の疾患感受性に関する遺伝的背景が日本人と欧州人で異なることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行なったがいずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格であると判定した。