

## A NOTCH4 missense mutation confers resistance to multiple sclerosis in Japanese

黄, 堅

<https://hdl.handle.net/2324/1398331>

---

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（2）

氏名・(本籍・国籍)	コウ ケン 黄 堅 (中国)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2643号
学位授与の日付	平成25年9月24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	A <i>NOTCH4</i> missense mutation confers resistance to multiple sclerosis in Japanese ( <i>NOTCH4</i> ミスセンス変異は日本人で多発性硬化症への疾患抵抗性を付与する)
論文調査委員	(主査) 教授 岩城 徹 (副査) 教授 赤司 浩一 教授 吉開 泰信

## 論 文 内 容 の 要 旨

Background: The G allele of *NOTCH4* rs422951 is protective against demyelinating disease in Japanese.

Objectives: To assess the relation of the G allele to neuromyelitis optica (NMO)/NMO spectrum disorder (NMOSD) and multiple sclerosis (MS) and the interaction between the G allele and *HLA-DRB1* alleles, and to clarify any association of the G allele with clinical features.

Methods: DNA sequencing was used to genotype 106 NMO/NMOSD patients, 118 MS patients and 152 healthy controls (HC) for rs422951.

Results: G allele frequency in MS patients, but not that in NMO/NMOSD patients, was lower than that in HC (8.9% vs. 21.7%,  $p < 0.0001$ , OR=0.35).

*HLA-DRB1\*0405* was positively associated with MS (OR=2.22,  $p^{corr}=0.0380$ )

while *DRB1\*0901* was negatively associated (OR=0.32,  $p^{corr}=0.0114$ ). Logistic regression analyses revealed that, after adjusting for gender and either

*HLA-DRB1\*0405* or *DRB1\*0901*, rs422951 was associated with MS in the dominant model (OR=0.37, 95% CI= 0.20 - 0.66,  $p=0.0012$ ). Haplotype

analyses identified two susceptible and three resistant haplotypes formed from rs422951 and either *HLA-DRB1\*0405* or *DRB1\*0901*. There were no

statistically significant differences in clinical features between G allele carriers and non-G allele carriers.

Conclusion: The G allele of *NOTCH4* rs422951 is an independent resistant allele for MS in Japanese not affecting clinical features.

#### 論文審査の結果の要旨

日本人の脱髄性疾患において *NOTCH4* rs422951 の G アレルが抑制的に関与する可能性が報告されている。そこで本研究では neuromyelitis optica (NMO)/NMO spectrum disorder (NMOSD) と多発性硬化症 (MS) における G アレルの関連を調べ、さらに G アレルと *HLA-DRB1* アレルとの相互作用や G アレルと臨床症状との関連を調べた。NMO/NMOSD が 106 例、MS が 118 例、正常コントロール 152 例について rs422951 の塩基配列を調べた。その結果、MS でのみ G アレルの頻度が正常コントロールより低下していた (8.9% vs 21.7%,  $p < 0.0001$ , OR=0.35)。 *HLA-DRB1\*0405* と MS は正の相関がみられ (OR=2.22,  $p^{corr}=0.0380$ )、一方 *DRB1\*0901* は負の相関がみられた (OR=0.32,  $p^{corr}=0.0114$ )。調整因子として性別と *HLA-DRB1\*0405* または *DRB1\*0901* のいずれかをを用いたロジスティック回帰分析の結果、rs422951 は MS との関連がみられた (OR=0.37, 95% confidence interval (CI) = 0.20-0.66,  $p=0.0012$ )。ハプロタイプ分

析で rs422951 と *HLA-DRB1\*0405* か *DRB1\*0901* のいずれかから形成される 2 つの感受性ハプロタイプと 3 つの抵抗性ハプロタイプが存在した。臨床所見については G アレルキャリアとノンキャリアの間で有意な差は認められなかった。結論として *NOTCH4* ミスセンス変異は日本人における MS 発症のリスクを減少させるが、発症後の臨床所見には影響を及ぼさないと考えられた。

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ったがいずれについても適切な回答を得た。なお発表と質疑は英語で行なった。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。