

京都大学	博士（医学）	氏 名	箸 方 宏 州
論文題目	Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. （日本人における家族性脳動脈瘤家系と孤発性脳動脈瘤患者において、9p21 上の SNP である rs1333040 との相関を確認）		
（論文内容の要旨）			
くも膜下出血は、死亡率が非常に高い疾患でありその原因の殆どが脳動脈瘤（IA）の破裂によるものである。IA の遺伝的要因として 2008 年、日本を含む多国間ゲノムワイド相関研究（GWAS）が行われ、IA と相関を認める新たな遺伝子座が報告された。Helgadottir らは、9p21 上の IA を含む血管性疾患と相関のある一塩基多型（SNP）rs10757278-G と糖尿病（DM）と相関のある SNP rs10811661-T を報告し、それぞれが独立した連鎖不平衡ブロック（LD ブロック）を形成することを示した（vascular ブロックと DM ブロック）。Bilguvar らは、2q33(rs700651-G)・8q11-12(rs10958409-A)・9p21(rs1333040-T) の各遺伝子座の SNP と IA との相関を報告した。また rs1333040 は rs10757278 を含む vascular ブロック内に存在することを示した。9p21 の遺伝子座については再現性があるが、その他の遺伝子座については報告者の間で再現性はない。今回、日本人の家族集積性の高い 3 世代にわたる家族性 IA 症例および孤発性 IA 症例を用いて、多国間 GWAS によって報告された遺伝子座および血管性疾患と関連性のある領域の再現性の検討および遺伝子の同定を行った。 まず 3 世代にわたる家族性 IA 家系 31 家系を用い、3 遺伝子座の SNP(rs700651・rs10958409・rs1333040)に対して伝達不平衡解析(TDT) およびノンパラメトリック連鎖解析を行った。TDT にて 2q33 [rs700651:($P=0.036$)]および 9p21 [rs1333040 :($P=0.002$)]に相関を認めたが、ノンパラメトリック連鎖解析では相関連鎖は認めなかった。次に、孤発性 IA 症例を用いて 9p21 の遺伝子座内の rs10757278 を含めた 4SNP に対して相関解析を行った所、rs1333040 で、allelic model($P=0.02$)およびadditive model($P=0.04$)での相関認めたが、その他の 3SNP で相関は認めなかった。この結果は、9p21 に存在する vascular ブロック内の 2SNP(rs1333040・rs10757278)が共に IA と相関があるという従来 of 報告と異なる。この 2SNP の存在している non-coding RNA(<i>CDKN2BAS</i>)および上流の <i>CDKN2A</i>・<i>CDKN2B</i> の配列決定を行ったが、IA との相関を示す SNP や変異は認めなかった。rs1333040・rs10757278 と <i>CDKN2BAS</i> 上の 4SNP(rs496892・rs10965215・rs10120688・rs7341791)を含め、再度相関解析および LD ブロックの評価を行ったところ、rs1333040 以外に明らかな相関は認めず、また、LD ブロック上、<i>CDKN2BAS</i> の intron12 に存在する rs1333040 は前後の、intron7 と intron15 に存在する SNP と LD ブロックを形成せず、独立した小さな LD ブロックの存在が示唆された。今回の解析の結果、多国間 GWAS で報告された SNP のうち 9p21 上に存在する rs1333040 のみが日本人の家族性・孤発性 IA 患者集団と相関を有し、9p21 上の vascular ブロックは、rs1333040 と領域に絞り込まれた。以上より、IA の責任領域は、9p21 上の rs1333040 と、その周囲の <i>CDKN2BAS</i> の intron7 から intron15 の間の領域と結論した。			

(論文審査の結果の要旨)			
本研究では、脳動脈瘤 (IA) との相関が報告された 2q33(rs700651)・8q11-12(rs10958409)・9p21(rs1333040・rs10757278) の各 SNP の再現性の検討および IA の責任領域の同定を行った。家族性 IA 家系を用いた伝達不平衡解析および、孤発性 IA 症例を用いた相関解析を行い、IA と 9p21(rs1333040) との相関を認めた。次に 9p21 上の遺伝子、 <i>CDKN2A</i> ・ <i>CDKN2B</i> ・ <i>CDKN2BAS</i> の配列決定を行ったが IA に関連した変異は認めなかったため、新たに 9p21 に 4SNP を設定し再度相関解析および連鎖不平衡 (LD) ブロックの評価を行った。結果、 <i>CDKN2BAS</i> の intron12 に存在する rs1333040 は、intron7 と intron15 に存在する SNP と LD ブロックを形成しなかった。以上より、IA の責任領域は、9p21 上の <i>CDKN2BAS</i> の intron7 から 15 の間の領域と結論した。			
以上の研究は脳動脈瘤の遺伝的要因の解明に貢献し脳動脈瘤の発生のメカニズムの解明や、遺伝的要因を有する患者に対する一次予防に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 12 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			