

学位論文抄録

候補遺伝子アプローチによる*SKT* (*KIAA1217*)と
腰椎椎間板ヘルニアとの相関解析

(Association analysis of the human *SKT* gene (*KIAA1217*) with lumbar disc
herniation using a candidate gene approach)

唐 杉 樹

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻運動骨格病態学

指導教員

水田 博志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻運動骨格病態学

学位論文抄録

[目的] 腰椎椎間板ヘルニア (lumbar disc herniation; LDH) は整形外科の領域で最もよく認められる筋・骨格系の common disease の一つであるが、その病因・発症機序は未だ明らかになっていない。近年の疫学的研究や遺伝学的研究により、LDH は遺伝的要因を有していることが明らかになりつつあり、いくつかの疾患感受性遺伝子が同定された。しかし、LDH の発症にはさらに多くの遺伝子が関与すると考えられおり、それらの同定が必要である。B6;CB-*Skt*^{GtAyu8021MEG} マウス (*Skt*^{Gt} マウス) は胚性幹細胞を用いた遺伝子トラップ法によって作り出された *Sickle tail* 遺伝子 (*Skt*) のノックアウトマウスである。そのホモ接合体は尾椎椎間板の進行性的変性を呈し、成熟マウスは尾椎の変形を示す等、LDH 様の表現型を呈する。*Skt* のヒトホモログである *KIAA1217* (*SKT*) を LDH の疾患感受性遺伝子の候補遺伝子と考え、ケース・コントロール相関解析を行うことにより *SKT* が LDH の疾患感受性遺伝子である可能性を明らかにする事を目的とした。

[方法] *SKT* のヒト組織での発現解析のために、complementary DNA (cDNA) を用いた定量的 real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) を行った。国際ハップマップデータベース (<http://www.hapmap.org>) の情報を用いて、*SKT* 領域を網羅する 68 のタグ single nucleotide polymorphism (タグ SNP) を選出し、日本人 A 群 (A)、日本人 B 群 (B)、フィンランド人 (F) より成る LDH の 3 つの独立したケース・コントロール集団 (A: ケース 525 例 コントロール 564 例)、(B: ケース 337 例 コントロール 332 例)、(F: ケース 257 例 コントロール 249 例) を用い 4 つのモデルについて相関を調べて、*SKT* の LDH に対する相関解析を行った。

[結果] 定量的 real-time PCR の結果、*SKT* は椎間板組織に特異的に発現していた。ケース・コントロール相関解析の結果、*SKT* のイントロン 2 に存在する SNP、rs16924573 はアレルモデルにおいて、日本人 A 群に対して p 値 = 0.027、日本人 B 群に対して p 値 = 0.021 という相関を各々が示した。Mantel-Haenszel メタ解析により 2 群の結果を統合すると日本人集団全体では p 値 = 0.0015 の相関を示した。この SNP はフィンランド人に対して p 値 = 0.026 と有意な相関を示し、相関の再現性が得られた。これら 3 集団の相関解析の結果を Mantel-Haenszel メタ解析により統合すると、 p 値 = 0.00040 (オッズ比 = 1.34) という有意な相関を示した。

[考察] *Skt*^{Gt} マウスが LDH 様の表現型を呈すること、*SKT* が椎間板組織に特異的に発現していること、*SKT* のタグ SNP が LDH の 3 つの独立したケース・コントロール集団に対する相関解析にてそれぞれ相関を示した事より、*SKT* は LDH の発症に関わっている事が示唆された。しかしながら *SKT* はその機能が未知の遺伝子であり、またイントロン 2 に存在する SNP が *SKT* の機能に対してどのような影響を与えているのかは不明である。今後、さらに独立したケース・コントロール集団に対する相関解析や、*Skt*^{Gt} マウスを用いた解析を行うことにより、*SKT* の機能の解明や、LDH の発症メカニズムの解明が期待される。

[結論] LDH の新たな疾患感受性遺伝子として *SKT* が同定された。