

唐杉 樹氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

腰椎椎間板ヘルニアは、整形外科領域で最もよく認められる筋・骨格系の **common diseases** の一つであるが、その病因・発生機序はいまだ明らかとなっていない。近年の疫学的研究や遺伝学的研究によりいくつかの疾患感受性遺伝子が同定されているが、いまだその全体像は明らかにされていない。

本研究では、腰椎椎間板ヘルニア様の表現型を呈する *Sickle tail* 遺伝子 (*Sk*) をノックアウトしたマウス (*B6;CB-Skt^{GtAyu802//MEG}* マウス) を用いた研究により、*Sk* のヒトホモログである *KIAA1217* (*SKT*) を腰椎椎間板ヘルニアの感受性候補遺伝子と仮定し、ケース・コントロール相関解析を行った。まず、*SKT* のヒト組織での発現解析のために **complementary DNA** を用いた定量的 PCR を行い、*SKT* が椎間板組織に特異的に発現していることを確認した。次に、国際ハップマップデータベースの情報を用いて、*SKT* 領域を網羅する 68 のタグ遺伝子多型 (SNP) を選出し、日本人 A 群、日本人 B 群、フィンランド人群よりなる腰椎椎間板ヘルニアの 3 つの独立したケース・コントロール集団を用い、*SKT* の腰椎椎間板ヘルニアに対する相関解析を行った。その結果、*SKT* のイントロン 2 に存在する SNP である 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 という相関を示した。Mantel-Haenszel meta-analysis により 2 群を統合すると日本人全体では P 値=0.0015 の相関を示した。この SNP はフィンランド人群に対して 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 群の相関解析の結果を Mantel-Haenszel meta-analysis 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。

審査では、同定された SNP がイントロンにあることと病態との関連性、統計解析方法について、コントロールとして選定した集団の属性、同定された遺伝子多型の腰椎椎間板ヘルニア発症に関する寄与割合、運動などの機械的刺激等の環境要因の研究結果に対する影響等の様々な質疑応答がなされ、申請者は適切に回答した。本研究は、最先端の研究手法を用いかつ十分なサンプル数も確保されたうえで実施され、発生頻度の高い腰椎椎間板ヘルニアの遺伝的要因となる新たな遺伝子多型を発見しており、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 公衆衛生・医療科学担当教授

加藤貴彦

審査結果

学位申請者： 唐杉 樹

専攻分野： 運動骨格病態学

学位論文名： 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)

指 導： 水田 博志 教授

判定結果：

㊦

不可

不可の場合： 本学位論文での再審査

可

不可

平成 22 年 2 月 8 日

審査委員長	公衆衛生・医療科学担当教授	加藤貴彦
審査委員	病態情報解析学担当教授	安東由喜雄
審査委員	脳神経外科学担当教授	倉津純一
審査委員	分子遺伝学担当准教授	寺田和豊