

Title	Molecular scanning of IL-21 gene and genetic susceptibility to type 1 diabetes
Author(s)	浅野, 克明
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47463
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	あさの 浅野 かつ 克 あき 明
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 20916 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Molecular scanning of IL-21 gene and genetic susceptibility to type 1 diabetes (IL-21 遺伝子の分子スキャンと 1 型糖尿病への遺伝的疾患感受性)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 戸田 達史 教授 下村伊一郎

論文内容の要旨

〔目的〕

1 型糖尿病は、複数の遺伝子より構成される遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患である。複数の疾患感受性遺伝子のうちで、疾患に最も強く関与するのは HLA であるが、HLA 以外の 1 型糖尿病遺伝子に関してはその全貌は必ずしも明らかではない。インターロイキン-21 (IL-21) は、免疫細胞の増殖において重要な役割を担うサイトカインであるが、1 型糖尿病モデル動物の NOD マウスで IL-21 の発現亢進が発症促進に関与すること、IL-21 遺伝子がマウスの疾患感受性遺伝子座 *Idd3* 領域にあることから、IL-21-IL-21 受容体システムは機能的にも、ゲノム上の位置的にも、1 型糖尿病の重要な候補遺伝子と考えられる。そこで本研究では、ヒト IL-21 遺伝子と IL-21 受容体遺伝子について新規多型検索を行い、1 型糖尿病への遺伝的疾患感受性について検討した。

〔方法ならびに成績〕

1 型糖尿病患者 16 名、健常対照者 16 名を対象に、IL-21 遺伝子 (*IL21*) の全 5 エクソンとその近傍の約 3400 塩基対の配列を直接シーケンス法を用いて決定し、多型を検索した。その結果、第 3 エクソンに 1 か所の SNP (C5250T) を、第 3 エクソン近傍の第 3 インtron に 1 か所の 1 塩基繰り返し多型 ((T)n) を同定した。これら 2 多型に、第 2 インtron、第 3 インtron、3' 下流の既報の 3 つの SNP (それぞれ C2359T、T7516C、G11220A) を加えた計 5 多型について、患者 138 名、対照者 137 名を対象に、PCR-RFLP 法・Taqman 法・蛍光プライマーによる PCR 法を用いて疾患との関連解析を行った。結果、(T)n には n=7、8、12、13、14 の 5 つのアリルがあり、そのうち (T)7 アリルと疾患との間に有意な関連を認めた (1 型糖尿病 20.4% vs. 対照 13.6%、P=0.03)。他の 4 つの SNP についてはいずれも、疾患との間に有意な関連を認めなかった。

IL-21 受容体遺伝子 (*IL21R*) について、ゲノム塩基配列上のマイクロサテライトの多型性を蛍光プライマーによる PCR 法を用いて検索したところ、第 4 インtron と 3' -UTR のマイクロサテライトの多型性を新たに見出した。第 4 インtron のマイクロサテライト多型には配列長から 183、185、187、189、191、193、195 の 7 つのアリルがあり、関連解析を行ったところ、189 アリルと 195 アリルについて疾患との間に有意な関連を認めた (189 アリル ; 1 型糖尿病 16.9% vs. 対照 9.6%、P=0.02、195 アリル ; 1 型糖尿病 2.0% vs. 対照 6.9%、P=0.01)。3' -UTR の

マイクロサテライト多型については、疾患との間に有意な関連を認めなかった。

疾患に感受性を有すると考えられる *IL21* の (T)7 アリル、*IL21R* の 189 アリルをそれぞれ+1、抵抗性を有すると考えられる *IL21R* の 195 アリルを-1 とし、各個人で各アリルの数から点数を合計したものを感受性スコアと定義した。感受性スコアと疾患との関連を検討したところ、感受性スコアが高いほど疾患との関連は強くなる傾向を認めた (trend- χ^2 $P=0.01$)。

[総括]

IL21 と *IL21R* について、新規多型検索を行い1型糖尿病への遺伝的疾患感受性について検討した。両遺伝子ともに疾患と有意な関連を認める遺伝子多型が存在し、またそれらの多型から算出した感受性スコアが高いほど関連は強くなる傾向にあった。以上より、*IL21*、*IL21R* はともにヒト1型糖尿病の遺伝的疾患感受性に関与し、その作用は相加的であることが示唆された。今後、IL-21-IL-21 受容体システムが、1型糖尿病の新たな治療の対象となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

1型糖尿病遺伝子の解明は進みつつあるが、その全貌は明らかではない。本研究は、モデル動物における検討結果より IL-21-IL-21 受容体システムが1型糖尿病発症に関与する可能性に着目し、ヒト *IL-21* 遺伝子と *IL-21* 受容体遺伝子の1型糖尿病への遺伝的疾患感受性について検討したものである。両遺伝子について新規多型を内定し、疾患と有意な関連を認める多型を有することを見出し、各々が疾患感受性に関与することを明らかにした。さらにそれら両遺伝子多型の組み合わせが感受性の強さに影響を与えることを見出し、各々が相加的に疾患感受性に作用することを明らかにした。

以上の知見は本研究で初めて得られたもので、IL-21 遺伝子座と *IL-21* 受容体遺伝子座が1型糖尿病の疾患感受性に関与することを示し、1型糖尿病の予知・予防、さらには発症機序解明にも資する情報を提供するものであり、学位に値するものと認める。