

氏 名 木村 かおり
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 甲第389号
学位授与年月日 平成24年9月25日
審査委員 主査 教授 松本 健一
副査 教授 土屋 美加子
副査 教授 長井 篤

論文審査の結果の要旨

Deoxyribonuclease (DNase) IIは、外来性DNAの消化やアポトーシスにおけるDNAの分解などに関与する核酸分解酵素の一つである。近年、DNase II遺伝子 (*DNASE2*) の一塩基多型 (SNP) と自己免疫疾患発症に相関関係が認められ注目されているが、日本人の*DNASE2*のSNPに関するデータはなく、幅広い民族における集団調査もなされていない。また、実際のDNase II酵素活性と遺伝子多型との関係も解明されていない。そこで申請者は、多民族における*DNASE2*の多型分布頻度差異分析を行った。また、National Center for Biotechnology Information (NCBI) dbSNP データベース等から報告されたSNPに起因する各*DNASE2*の遺伝子型と、酵素活性やプロモーター活性の相関を解析した。その集団調査の結果、アジア人において高頻度に認められた自己免疫疾患高頻度遺伝子型は、ヨーロッパ人、アフリカ人、メキシコ人では頻度が低いことが明らかとなった。また、アミノ酸置換によって酵素活性が低下や消失する非同義置換型SNPに関しては、今回の集団調査においては多型性が検出されなかったが、自己免疫疾患患者にみられるDNase II活性の低下を考え合わせると、これらの部位での遺伝子型置換を持つ人の、自己免疫疾患発症の高危険率が推測された。さらに、*DNASE2*内の5ヶ所のSNPについてみると、自己免疫疾患高頻度遺伝子型では血清DNase II活性が優位に低いことが明らかとなった。これらのSNPの内、上流域に存在する3ヶ所のSNPに関してのプロモーター活性の測定より、血清DNase II活性の低下と一致したプロモーター活性の低下も明らかとなった。以上のことより、自己免疫疾患高頻度遺伝子型の*DNASE2*のプロモーター領域のSNPは、プロモーター活性の低下を引き起こし、その結果、血清DNase II活性の減少を招くことが推測された。本研究は、*DNASE2*の多民族間の多型分布のみならず、DNase IIの酵素活性の低下による、自己免疫疾患発症の機序を解明する上で極めて重要な知見であり、独創性が高く学位授与に十分値すると判断した。