Involvement of dysfunction of ATF6B gene in development of very early-onset inflammatory bowel disease unclassified

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 徳島, 香央里 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003612

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2805 号

Involvement of dysfunction of ATF6B gene in development of very early-onset inflammatory bowel disease unclassified

超早期発症分類不能型炎症性腸疾患の発症と ATF6B 遺伝子の機能不全の関係

徳島 香央里 (とくしま かおり)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、原因遺伝子が未報告の分類不能型炎症性腸疾患を超早期に発症した患児で、非常に稀なナンセンスバリエント *ATF6B*: c.1699C>T/p. Glu564*を見出し、さらに機能解析を行い、発症との関連について明らかにした。

【新規性、創造性】 分類不能型炎症性腸疾患 (IBD-U) については未だ原因遺伝子の報告がなく、原因遺伝子を見出したことに新規性がある。自然免疫ならび獲得免疫が減弱し、易感染性となっていることが示唆され、病因が未だ未解明な IBD-U の理解に一石を投じたことに創造性がある。

【方法・研究倫理】 IBD-U の患児と母親の末梢血液を採取し、全エクソーム解析により機能欠失型のバリエントを抽出した。末梢血液中での転写産物の安定性を検討した。THP-1 細胞をマクロファージに分化させ、siRNA を用いてノックダウン実験を行ない、RNA 解析により各遺伝子の発現量の比較を行った。本研究は順天堂大学の施設内審査委員会の承認を受け (M18-00015)、未就学児であった患児の母より研究同意を得た。

【学術的意義】 6 歳未満で診断される超早期発症型 IBD の中には、単一遺伝子疾患である monogenic IBD が含まれ、遺伝学的要因が強いと考えられている。これらは診断に難渋し、標準治療に抵抗性を示し難治な経過となる症例が少なくない。本研究の結果、患児において既報にない *ATF6B* 遺伝子に極めて稀なナンセンスバリエントを見出した。本知見は IBD-U の病態解明に寄与する。

【考察・今後の発展】 *ATF6β* の発現低下は自然免疫系並びに獲得免疫系が減弱した免疫抑制状態をもたらし、感染への抵抗性が低下する事が示唆され、IBD-U の発症の一因として、持続的感染が考えられた。今後、患児の免疫細胞について検討し、IBD-U の病態理解に努める。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。