

SMAD7 は潰瘍性大腸炎の疾患感受性遺伝子である

○福田 沙耶香¹, 佐藤 加代子¹, 岩本 英子¹, 安次嶺 渚¹, 稲嶺 達夫¹,
近藤 新二¹, 峰 沙織^{1,2}, 川村 淳一², 本田 徳光², 町田 治久³, 河野 茂³,
塚元 和弘¹ (¹長崎大院医歯薬, ²長崎医学中央検査室, ³長崎大医・第二内科)

【目的】潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) とクローン病 (Crohn's disease: CD) からなる炎症性腸疾患は腸の非特異性慢性炎症を特徴とする疾患で、その発症機序に免疫学的機序の破綻が示唆されている。本研究では、炎症を抑制している抗炎症性サイトカイン transforming growth factor- β (TGF- β) のシグナル伝達を細胞内で負に制御している *SMAD7* に着目した。この遺伝子が炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子であるかを症例-対照研究による相関解析で検証した。

【対象と実験方法】UC 患者 112 人 (UC 群) と CD 患者 83 人 (CD 群) を疾患群、健常者 200 人を対照群とした。*SMAD7* 内に存在する single nucleotide polymorphisms (SNPs) の中から 7 つの tag SNPs を選出し、PCR-direct DNA sequencing 法か PCR-restriction fragment length polymorphism 法により多型解析を行った。さらに、有意差のあった SNP が存在する連鎖不均衡ブロック内の 4 つの SNPs を組み合わせて haplotypes および diplotypes を構築した。各多型の出現頻度を疾患群と対照群間で有意差検定を行った。

【結果】統計解析の結果、Hap 5 haplotype の出現頻度は対照群と比較して UC 群で有意に高かった ($P = 0.005$, odds ratio (OR) = 2.66)。また、Hap 1/Hap 5 diplotype の出現頻度も UC 群で有意に高かった ($P = 0.009$, OR = 4.80)。

【考察】*SMAD7* が UC の疾患感受性遺伝子である可能性が示唆された。*SMAD7* で Hap 1/Hap 5 diplotype をもつヒトでは、*SMAD7* の発現量や機能が亢進するため、抗炎症作用を示す TGF- β のシグナル伝達が抑制されて腸の慢性炎症が持続することで、UC が発症すると推察される。*SMAD7* が UC 治療薬の標的分子としてゲノム創薬につながるかもしれない。