

氏名	佐藤 菜保子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Gene Variants in Irritable Bowel Syndrome (過敏性腸症候群における CRH レセプター 1 遺伝子多型の影響)
論文審査委員	主査 教授 福土 審 教授 青木 正志 教授 出江 紳一 教授 舟山 真人

論文内容要旨

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (Corticotropin-Releasing Hormone: CRH) は、主に CRH 受容体 1 (Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1: CRH-R1) を介してその作用を誘導し、過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) におけるストレス誘導性病態に重要な役割を果たしている。いくつかの研究では CRH-R1 遺伝子の変異体とうつ病の間に潜在的なリスクが報告されているが、CRH-R1 の遺伝子型と IBS との関連は明らかにされていなかった。本研究は CRH-R1 遺伝子多型およびハプロタイプと IBS の表現型と IBS 患者の否定的な情動との関連があるという仮説を検証した。

対象者は IBS 患者 103 例および健常対照 142 例であった。CRH-R1 遺伝子 (rs7209436、rs242924、rs110402) の 3 つの単一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を明らかにした。対象者の情動は、Perceived-Stress Scale (PSS)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI) および Self-rating Depression Scale (SDS) を用いて評価した。

IBS 患者は対照と比較し、rs7209436 ($P = 0.01$)、rs242924 ($P = 0.02$) で有意に多くの TT 遺伝子型を持っていた。全サンプルの分析からは、便通異常のグループ間 (健常、下痢型、便秘型、または混合型) と rs7209436 の T アレル ($P = 0.008$)、rs242924 の T アレル ($P = 0.019$)、rs110402 ($P = 0.047$) の対立遺伝子、TAT ハプロコピー数 ($P = 0.048$) との間に関連があった。IBS 群の TAT ハプロコピー数が 2 コピーの患者 (全体の 78%) において、腸の症状は女性では便秘型が、男性では下痢型が有意に多かった ($P = 0.001$)。対象者の情動と CRH-R1 遺伝子の間には関連は認められなかった。

以上の結果から、本研究において仮説が部分的に支持された。CRH-R1 遺伝子型およびハプロタイプと IBS の症状が関連していたことから、ストレスにตอบสนองした結果生ずる脳腸相関において CRH-R1 遺伝子多型が病態に関連することが示唆された。また、CRH-R1 遺伝子多型の効果の男女差からは CRH 系の性的二型性の存在が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Gene Variants
.....in Irritable Bowel Syndrome
.....(過敏性腸症候群における CRH レセプター 1 遺伝子多型の影響)
所属専攻・分野名医科学専攻・行動医学分野
学籍番号.....氏名佐藤 菜保子.....

副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(corticotropin-releasing hormone: CRH)は、過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)におけるストレス病態に重要な役割を果たす。CRH は主に CRH 受容体 1(CRH receptor 1: CRH-R1)を介してストレス応答を発現することが知られている。先行研究において、うつ病に関連する *CRH-R1* 遺伝子多型が報告されている。しかし、IBS における *CRH-R1* 遺伝子多型の報告はこれまでにない。本研究においては、*CRH-R1* 遺伝子多型およびハプロタイプと IBS 表現型あるいは IBS 患者における陰性情動が関連する、という仮説を検証した。

対象は Rome III 基準を満たす IBS 103 例であり、健常者 142 例を対照とした。対象の正中肘静脈からヘパリン採血し、白血球を分離し、DNA を抽出した。real-time polymerase chain reaction 法にて *CRH-R1* 遺伝子 *rs7209436*、*rs242924*、*rs110402* の 3 つの単一塩基多型(SNP)ならびにハプロタイプを分析した。対象の情動は、Perceived-Stress Scale (PSS)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)および Self-rating Depression Scale (SDS)を用いて定量化した。

対照と比較し、IBS 患者は *rs7209436* ($p = 0.01$)、*rs242924* ($p = 0.02$)で TT 遺伝子型が有意に多かった。全例を便通によって健常、下痢型、便秘型、混合型の 4 群に分類すると *rs7209436* の T アレル($p = 0.008$)、*rs242924* の T アレル ($p = 0.019$)、*rs110402* ($p = 0.047$) の A アレル、TAT ハプロコピー数($p = 0.048$)との間に有意な関連があった。IBS 群の TAT ハプロコピー数が 2 コピーの患者(全体の 78%)において、女性では便秘型が、男性では下痢型が有意に多かった ($p = 0.001$)。一方、対象者の自覚ストレス、不安、うつと *CRH-R1* 遺伝子の間には関連は認められなかった。

以上の結果は、本研究の主な仮説を支持するものである。*CRH-R1* 遺伝子型およびハプロタイプと IBS 診断そのものならびに便通異常が関連していたことから、*CRH-R1* 遺伝子多型は、ストレスを受けた個体においてストレス応答が脳から腸に向かう部分において病態に関連することが示唆された。*CRH-R1* 遺伝子多型と情動の中でも陰性感情との関連は否定的である。IBS を代表とするストレス関連疾患における *CRH* 関連遺伝子の更なる分析が有望である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。