

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 田中 剛

多因子疾患の疾患感受性遺伝子を同定していく際、ヒトゲノム配列情報を利用して、多数の候補遺伝子群や全ゲノム領域についてスクリーニングする方法が提案されている。本研究では、短い縦列繰り返し配列の多型であるマイクロサテライト多型をマーカーとした関連解析によるスクリーニング法を確立し、サルコイドーシス感受性遺伝子を同定することを目的として、マイクロサテライトと一塩基多型 (SNP) 間の連鎖不平衡の解析、サルコイドーシス症例を用いた関連解析を試みた。以下にその要点を示す。

1. サルコイドーシス発症に関わる遺伝子の候補として、Th1 系免疫応答に関わる、IFN- $\gamma$  レセプター1, 2, IL-12 レセプター  $\beta$ 1, 2 及び STAT1, STAT4 の合計 6 つの遺伝子を選択し、その近傍にマイクロサテライトマーカーを設定した。マーカーは、2~4 塩基の繰り返し配列を持ち、対立遺伝子数は平均 7.1 個、ヘテロ接合度は 0.50~0.78 であった。
2. マイクロサテライトマーカーと対応する各遺伝子の 5'および 3'末端付近の SNP を検討したところ、STAT1, STAT4 領域以外ではマイクロサテライトマーカーの対立遺伝子と SNP 間の連鎖不平衡の尺度  $D'$  値は、0.6-1.0 程度で、また  $r^2$  値もいずれかの対立遺伝子で少なくとも 0.1 以上を示し、強い連鎖不平衡を認めた。クラスターを形成する STAT1 および STAT4 遺伝子の領域では、連鎖不平衡の程度は他の候補遺伝子領域と比較し強いものではなかったが、候補領域内の SNP の多くは、尤度比検定でマーカーの対立遺伝子と連鎖不平衡にあることが明らかになった。
3. マイクロサテライトマーカーを利用しサルコイドーシスについて関連解析を行った結果、STAT4 に対応するマーカーの一つの対立遺伝子とサルコイドーシスとの間に有意な関連が認められた (補正  $p$  値 0.008)。
4. STAT4 領域で SNP 探索を行い 3 個の新規 SNP を同定した。
5. マイクロサテライトマーカーを用いた解析で関連を認めたアリルと連鎖不平衡にあり、

[別紙 2]

疾患との関連解析で有意差を認める SNP がそのプロモーター領域 (T-977C;  $p$  値 0.032), イントロン領域 (A19664G;  $p$  値 0.016) で見出された。

以上, 本論文は, Th1 系免疫に関わる 6 遺伝子近傍でマイクロサテライトと SNP 間の連鎖不平衡構造を明らかにし, マイクロサテライトをマーカーとした候補遺伝子のスクリーニングが可能であることを示した。また, 実際に, 関連解析をサルコイドーシスについて行い, 疾患と関連を認める SNP を見いだせることを示した。本研究は, 多くの候補遺伝子や全ゲノム領域をスクリーニングする方法の確立に重要な貢献をなすと考えられ, 学位の授与に値するものと考えられる。