

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

Association between an SNP in the promoter of the human interleukin-3 gene and rheumatoid arthritis in Japanese patients, and maximum-likelihood estimation of combinatorial effect of two genetic loci on susceptibility to the disease

日本人におけるインターロイキン3プロモーター領域 SNP と慢性関節リウマチの関連について、および2遺伝子座が疾患感受性に及ぼす組合せ効果を最尤法によって推定する試み

氏名 山田 亮

機能既知の免疫系分子であるインターロイキン-3が慢性関節リウマチの病態生理に関与している可能性を示唆する報告は、これまでに示されてきたが、それを否定する報告もあり、結論は出ていなかった。そのような状況において、インターロイキン-3遺伝子のプロモーター領域の1塩基多型(SNP)と慢性関節リウマチとの間の相関を、ケース・コントロール相関解析の手法で検定した。その結果、ケース検体全体とコントロール検体全体との比較において、 $\chi^2$ 値として14.28 (p値=0.0002)を得た。また、疾患感受性遺伝子型のオッズ比として2.24 (95%信頼区間、1.44-3.49)が得られた。さらに、疫学的に特徴的な亜集団である、非高齢発症の女性ケースについて、相関を検定すると、 $\chi^2$ 値は21.75 (p値=0.000004)に、遺伝子型オッズ比は7.27(95%信頼区間、2.80-18.89)にまで上昇した。このSNPのプロモーター機能に及ぼす影響をルシフェラーゼアッセイにて解析したが、SNPのアレルによる差を見出さなかった。このインターロイキン-3遺伝子が存在する領域は、その他の免疫系の遺伝子が比較的密に分布しており、今回我々が同定した相関は、インターロイキン-3そのものが慢性関節リウマチの病理と直接の因果関係を持つためではなく、周辺の別の遺伝子との相関による間接的な関連であった可能性は否定できなかった。

慢性関節リウマチを含む、多くの遺伝性疾患の原因遺伝子は、複数あることが予想され、個々の遺伝子がもたらす疾患感受性の上昇の程度は高くないとみなされている。そのような遺伝子を同定するために、遺伝統計学的に様々な手法が検討され、それらを駆使してゲノムワイドに探索するという方法がとられている。その手法の1つに、複数の遺伝子の組合せがもたらす影響を総合的に評価し、その情報を用いて関連遺伝子の同定を容易にするという方法がある。そのような方法の一つとして、次のようなものを考案した。互いに連鎖平衡にある2遺伝子座が組み合わさ

って疾患感受性に及ぼす影響を、組合せ遺伝子型別総体危険度をパラメトリックにモデル化し、観測データとモデルとの適合性を最尤推定法によって推定し、2 遺伝子間の関係を予測する。この方法を用いることで、疾患感受性に及ぼすリスクの小さいために、単独の遺伝子としては、ケース・コントロール相関解析では同定が困難であることが予想されるような遺伝子の同定を容易にする可能性が、インターロイキン - 3 を含む 9 遺伝子の SNP の遺伝子型データを基にした試算により示された。