

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 田中 紀子

本研究は、疾患関連遺伝子探索のためのケース・コントロール関連研究において、オッズ比の重みつき平均を計算する平滑化法により、ゲノムのどの領域が最も疾患感受性が強いかを推論できる方法を提案したものである。また、実際に得られたミトコンドリア DNA の SNPs とアルツハイマー病との関連を調べるために行われたケース・コントロール研究のデータに提案する方法を適用し、アルツハイマー病の発症に関連する遺伝子領域を探索した。

主要な結果は下記の通りである。

1. マーカーあるいは遺伝子間の相関を考慮した重みつきオッズ比を計算することにより、疾患感受性遺伝子領域を推測する方法を提案した。その際に、重みの選択方法として連鎖不平衡値の一つである  $D'$  (重み 1)、また相関構造が得られない場合も考え、二つ目の重みとしてマーカー多型頻度 (重み 2) を提案した。さらに、個々のマーカーにおけるオッズ比が計算できない場合が多い状況を考え、欠測の扱い方により以下の 3 通りを提案した。  
方法 1.  $2 \times 2$  分割表のセルのどこかに 0 頻度が含まれていた場合には、その補正方法として各セルに 0.5 を足して計算する。  
方法 2. 欠損があったマーカーの情報はすべて無視する。  
方法 3. 欠損があったマーカーにおける粗オッズ比の値に、疾患と関連がない場合の真値である 1 を代入し重みの計算にのみそのマーカーの情報は用いる。
2. 提案した方法と、既存の方法として、単純に個々のマーカーにおけるオッズ比を計算する方法との比較が行われた。バイアスの大きさと coverage rate は重みの違いよりも欠損値の扱い方の違いにより差がみられ、すべての方法で正のバイアスが生じていたが、相対的には方法 3 が最もよい性能を示した。これに対し、区間幅の長さは重みによる差がみられ、どの欠損値の補完方法においても、重み 1 の方が平均的にせまい信頼区間幅であった。また、信頼区間に 1 を含まないことを疾患と関連があることの基準とした場合の検出力を計算した結果、方法 1 と方法 3 で既存の方法より高い検出力を得られた。ただ

し、真の相対リスクを4にした場合、どの方法・重みを選択しても、平滑化オッズ比の推定値は負の方向に大きなバイアスが生じていた。

3. 提案した方法を実際に得られたアルツハイマー病とミトコンドリア DNA SNPs との関連を調べるためのケース・コントロール研究のデータに適用し、推定値のプロットをグラフ化し、どの領域で多型の頻度が高く、どの領域で疾患と関連がある可能性があることを視覚的に判断できることが示せた。粗オッズ比を計算し、その信頼区間が1を含まないマーカーを疾患との関連があるとした場合11のマーカーで関連がみられたが、シミュレーションの結果最も性能がよかった方法3で重み1を採用した場合にはすべてのマーカーで関連がみられなかった。これらより、ミトコンドリアのNADHヒドロゲナーゼのサブユニットである7つの遺伝子領域においては、アルツハイマー病と関連の強い遺伝子はないと考えられ、比較的弱い（オッズ比にして2程度）の領域も存在する可能性が低いことが示唆された。

以上、本論文は疾患関連遺伝子探索のためのケース・コントロール関連研究において検定ではなく、推定をもとに疾患感受性遺伝領域を推測するための統計的方法を提案した初めての研究であり、提案された方法論は、疾患感受性遺伝子を同定するための有用な方法であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。