

審査の結果の要旨

口羽 文

本研究は、近年盛んに行われるようになった「ありふれた」疾患に対するゲノムワイド関連研究において、膨大な数の SNP と疾患との関連を探索することが必要となる 1 次スクリーニングの SNP 選択方法についての検討を行った。観測されたデータの連鎖不平衡パターンや先行研究より得られる既存の知識を利用するために、ベイズ流アプローチを応用した統計量を用いることを提案した。また、シミュレーションによって提案する方法の性能評価を行い、下記の結果を得ている。

1. 上位 $S\%$ を 1 次スクリーニングにおける SNP の選択基準とし、各選択基準における感度、特異度の観点より評価を行った。結果、多くの状況において、現在広く用いられている標準的な方法と比べ、提案する方法の方が性能が優れていることが示された。特に、疾患感受性 SNP の疾患に対する効果が小さく、標準的な方法では power が十分に確保できない状況において、性能がより向上する傾向にあることが示された。
2. 疾患感受性 SNP の平均的な優先順位についての評価を行った。結果、多くの状況において、提案する方法を用いた方が、優先順位が上昇することが示された。特に、疾患感受性 SNP の疾患に対する効果が小さく、標準的な方法では power が十分に確保できない状況や、疾患感受性 SNP が連鎖不平衡の強い領域に存在している状況で優先順位の上昇の程度が大きいことが示された。
3. 優先順位の高い SNP と疾患感受性 SNP との物理距離についての検討を行った。結果、多くの状況において、標準的な方法と提案する方法との間に違いは見られなかったが、疾患感受性 SNP が連鎖不平衡の強い領域に存在する状況においては、提案する方法を用いることで、疾患感受性 SNP により近い SNP の優先順位が高くなる傾向にあることが示された。
4. 本論文の動機付けとなった肺腺がんゲノムワイド関連研究の 1 次スクリーニングデータへ適応した結果、標準的な方法と提案する方法とでは、優先順位が異なることが確認された。このことは、新たな疾患感受性 SNP の候補の提示につながるものと考えられる。

以上、本論文はゲノムワイド関連研究の 1 次スクリーニングにおいて、提案するベイズ流アプローチによる SNP 選択方法の有用性をシミュレーションにより検討した。提案する方法は、観測データの連鎖不平衡パターンや事前情報に“適応的”な方法である。こ

のことは、今後ヒトゲノムに関する知識がますます増加すると予想されることから、有用な性質であると考えられる。また、大規模な探索的研究において、より戦略的な SNP 選択を可能にするものであり、今後の疾患感受性遺伝子の探索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。