

# 論文審査の結果の要旨

氏名 中込 滋樹

本論文は二章からなり、第1章では、クローン病の原因候補遺伝子が日本人とヨーロッパ人では異なるという発見について述べられている。第2章では、クローン病の原因と推定される複数のゲノム領域について集団遺伝学解析がなされ、考えられる3つの進化プロセスについて述べられている。

第1章の内容は、次の通りである。ゲノムワイド連鎖解析 (GWAS) により主にヨーロッパ人試料を用いて同定されたクローン病原因候補ゲノム領域は既に30座位を超えている。論文提出者は、このうち複数の研究グループによって再現性が示された8座位を文献的に選び、これら8座位について日本人(北部九州地方)のクローン病患者および健常者との間で統計学的有意差が得られるかテストした。その結果、8つのうち7つの遺伝子座で全く相関がないか、あるいは多型そのものが存在しなかった。一方、*TNFSF15* 遺伝子ではクローン病だけでなく、クローン病と類似する疾患である潰瘍性大腸炎でも相関があることが示された。*TNFSF15* 遺伝子のクローン病との相関は、関東地方で集められた患者試料を用いた先行研究で示されており、この再現性を示す結果であった一方、潰瘍性大腸炎との相関は論文提出者の報告が初である。なお、第1章の内容は論文提出者を第一著者として、英国の査読つき専門誌 *Annals of Human Genetics* に現在 in press の状態である。

第2章の内容は、次の通りである。上記の8座位のリスク・アレルがいかなる進化プロセスを経て世界中に広がったかを明らかにする目的で、論文提出者はこれらのゲノム領域の中立性の検定を集団遺伝学の解析手法を用いておこなった。まず予備的解析として国際 HapMap プロジェクトの大規模 SNP データを用いた *in silico* 解析をおこない、これらのゲノム領域のハプロタイプ頻度パターンが中立進化を前提とした出アフリカ拡散モデルで説明しうるか検討した。その結果、8つのうち5つの座位は出アフリカ拡散モデルで説明しうるパターンを示す一方、残りの3座位 (*IRGM*, *TNFSF15*, *NOD2*) は逸脱したパターンを示した。そこで次に論文提出者はアフリカ4集団 (n=192)、ヨーロッパ4集団 (n=263)、日本人 (n=95) のグローバル人類集団ゲノム DNA 試料を用いて SNP タイピングおよび直接塩基配列決定を行い、集団遺伝学解析を行った。その結果、*TNFSF15* を含むゲノム領域は出アフリカ以前 (20~10 万年前) のアフリカにおいて強い機能制約 (background selection) を受けてきた可能性を示した。すなわち、クローン病リスクアレルは出アフリカ以前、人類にとって有利に働いてきたアレルが、出アフリカ以降の人類を取り囲む環境の変化 (おそらく文明の発達など) により疾患を引き起こす原因になったと解釈しうることを論文提出者は示した。また *NOD2* を含むゲノム領域はヨーロッパ人において2つの系統が均一に高い頻度を保ちながら維持されてきた平衡選択の可能性を支持する結果を示した。合祖時間を算出したところ *NOD2* のリスク

アレルは、約1万年前にヨーロッパ人において生じたことが示された。すなわち、ヨーロッパで維持されてきた2つの系統が存在することが有利性を獲得したのはもっと以前と推定されるため、平衡選択を受けた有利なアレルの頻度変動に伴ってそれに連鎖したこのリスクアレルが人類集団中に拡がった（いわゆるヒッチハイキング効果）と解釈できることを論文提出者は示した。

以上のように二章からなる論文で論文提出者は、多因子疾患の1つであるクローン病に着目し、（1）その地域特異的リスク要因と（2）疾患リスクアレルが遺伝的浮動だけではなく、その遺伝子あるいは近傍のゲノム領域に連鎖して、結果的にその有利性に伴って人類集団に広がった可能性を示した。この事実は新発見であり、またこうした研究自体が本邦ではほとんど前例がなく新規性に富んでいる。これらの発見はほとんど全て論文提出者の実験とデータ解析によるものである。したがって博士（生命科学）の学位を授与できると認める。