

# 論文審査の結果の要旨

氏名 羅 暁 琪

本論文は2章からなり、第一章は膵臓がんの発癌関連遺伝子の同定について述べられており、第二章は乳がん患者におけるシクロヘキサミドによる副作用発症関連遺伝子についての報告である。

第一章では、筆者はすい臓がんの疾患感受性遺伝子の同定目的でゲノムワイド関連解析を行った。すい臓の初期では自覚症状に乏しく、癌患者の多くは発見時には既に進行期となっている。その為、すい臓患者の予後は非常に不良で癌全体の死因の第5位と鳴っている。また膵臓がんの発症機序は殆ど明らかとなっていない事から、疾患感受性遺伝子を同定することで、癌の早期発見に繋がるだけでなく、病気の原因解明に役立つと期待できる。

本研究は東京大学医科学研究所と国立がんセンターとの共同研究で行われている。計1006人のすい臓がん患者と5311名のコントロールについて、55万箇所のSNPのタイピングを行った。Q-Q plotの結果より、用いたサンプルで集団の構造化がないことが確認され、解析結果が信頼できるものであると考えられた。最終的にquality checkを通過した420,236SNPについて年齢、性別、喫煙歴を調整因子としてcase-control相関解析を行った。またその際の有意水準を $5 \times 10^{-7}$ とした。最終的に6p25.3, 12p11.21, 7q36.2の3つの領域がすい臓がん発症と強い関連を示した。

もっとも強い関連をしめした6p25.3上のSNPrs9502893はFOXQ1を含む50kbの連鎖不平衡領域内にあった。FOXQ1は大腸癌や膵癌で発現上昇が報告されており、発癌との関与が示唆されている。また欧米人で関連が報告されているSNPの内、13q22.1領域のSNPが日本人サンプルでも関連が明らかとなった。今回の研究は、日本人で初めてのゲノムワイド関連解析であり、膵臓がんの原因解明や予防、早期発見に有用となると期待できる。

第2章では、薬理遺伝学的な解析を行った。筆者は乳がん患者におけるシクロヘキサミドに対する副作用の有無に関連する遺伝子の探索を行った。本研究では、候補遺伝子としてシクロヘキサミドの代謝に関わる13の遺伝子を抽出し、これらの遺伝子領域から141のタグSNP (MAF >0.1,  $r^2 > 0.8$ ) を選択した。副作用群184名、非副作用群219名の解析の結果、ABCC4遺伝子上のrs9561778が副作用の発症と有意な関連を示した。

ABCC4遺伝子はABCtransporterファミリーに属し、シクロヘキサミドの輸送に関与することがin vitroの結果より示されている。ABCC4は腎臓で高発現している事より、遺伝子型の違いによって腎からの排出が低下し、血中濃度が上昇する結果副作用のリスクが高まると考えられる。実際in silicoの解析により、今回解析したSNPに対し転写因子の結合の程度がアレル間で異なることが示されている。

以上のように候補遺伝子の解析の結果、ABCC4の遺伝子型とシクロヘキサミドによる副作用のリスクが関連を示すことが明らかとなった。膵癌の解析結果と合わせて、遺伝子多型を疾患の発症予測や薬剤の副作用予測に用いることで、疾患の早期発見や有効な治療法の選択が可能となる。今回の研究成果は個別化医療の推進に向けて有用であると考

えられる。

なお本論文は、清谷一馬、蒔田秦誠、醍醐弥太郎、前佛均、松田浩一、中村祐輔、坂本裕美、吉田輝彦、高橋篤、久保充明、鎌谷直之との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学を授与できると認める。