

【課程-2】

審査の結果の要旨

氏名 高本光子

本研究は、正常眼圧緑内障の感受性遺伝子を明らかにするため、日本人正常眼圧緑内障患者を対象に一塩基多型 (SNP) を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. 1次スクリーニングでは、厳格な quality control のための基準を通過した患者群 286 検体、コントロール群 557 検体、531,009 か所の SNP を対象とし、各 SNP の関連解析を行った。2次スクリーニングでは、1次スクリーニングとは独立した検体を用い、1次スクリーニングで低い p 値が得られた遺伝子座 30 領域の 30SNPs を対象に解析を行った。9 番染色体の 1 SNP において、NTG との有意な関連を得、1次スクリーニングと 2次スクリーニングを合わせた結果、この SNP は GWAS の有意水準を満たした (combined $p = 5.16 \times 10^{-8}$)。
2. スクリーニングで有意な関連を認めた SNP について、さらに独立の患者・コントロール群を用いて replication study を行ったところ、1次及び2次スクリーニングの結果を再現した。最終的に、3つの患者・コントロールセットを合わせると、 $p = 1.82 \times 10^{-11}$ であった。
3. 1次スクリーニングで関連を認めた領域の dense association mapping を行ったが、1次スクリーニングで低い p 値を示した SNP と同等の関連を示す SNP を複数見出した。imputation analysis、haplotype 解析を行ったが単点での解析より強い関連を示すものは見いだせなかった。
4. 本研究で明らかになった感受性領域は欧米人開放隅角緑内障の GWAS で報告されている感受性 SNP の近傍であったが、過去に関連の示されている SNP より強い正常眼圧緑内障との関連を示す SNP を見いだした。

本研究は、日本人の正常眼圧緑内障の感受性領域を一つ同定した。厳格な quality control のためのフィルターを用い質の高いデータを得て関連解析を行い、有意な結果を得ている。さらに、スクリーニングとは独立のサンプルセットを用いて再現性の確認も行っており、結果の信頼性は非常に高く、GWAS として意義のある結果を得ている。

正常眼圧緑内障は、高眼圧を最大のリスクファクターとする緑内障の中にあつて、唯一眼圧が正常値の病型である。緑内障性視神経障害の発症のメカニズムの詳細は明らかではないが、正常眼圧緑内障を対象に関連解析をすることは、高眼圧をもたらす遺伝的要因以外の、眼圧に対する高感受性を決める要因や眼圧とは別の要因が明らかになる可能性がある。本研究で見いだした感受性領域は今後これらの要因の解明に大きく貢献するものと期待されその意義は大きく、学位の授与に値するものと考えられる。