

審査の結果の要旨

氏名 スラカメ マハシリモンコン

Surakameth Mahasirimongkol

本研究はタイ人における結核症の感受性遺伝子座を同定する為、数十万個に及ぶ遺伝子多型情報、SNP(single nucleotide polymorphism, 単一塩基多型)のパターンを結核症患者群と健常群で比較するゲノムワイド関連解析 (GWAS: Genome-wide association study) を実施し、結核感受性遺伝子座の同定をした。ゲノムワイド関連解析はタイ人と共に日本人で結核発症時の年齢を層別したメタ解析でなされた。タイ国チェンライ県からの結核 441 人・対照 296 人の検体と結核予防会複十字病院からのサンプルを中心とするオーダーメイド医療実現化プロジェクト(バイオバンク・ジャパン)からの結核症 188 人・対照 934 人で、イルミナ Hapmap550 と Hapmap610 を使い両者に共通した 553, 252SNPs に対してゲノムワイド関連メタ解析にて探索された。その確認 (Replication) を独立したタイ人結核 367 人・対照 493 人、日本人結核 150 人・対照 1083 人、のサンプルで試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. ゲノムワイド連鎖解析で示唆されていた年齢の関与が、45 歳以上と 45 歳未満の年齢別の正規確率プロット (QQ プロット) での期待値と観察値を比較や HLA (Human Leukocyte Antigen = ヒト白血球抗原) の解析での異質性 (Heterogeneity) で示された。
2. 45 歳未満群のゲノムワイド関連解析で示された上位 50SNPs を Replication サンプルで確認した結果、20q12 の領域に中程度の Mantel-Haenszel オッズ比 $OR_{M-H} = 1.73$ (95%信頼区間 1.42-2.11) でゲノムワイドの有意差 ($P_{M-H} = 6.69 \times 10^{-8}$) を持つ SNP(rs6079180) を同定した。
3. この領域は遺伝子間に位置するが、450 kb 近位にマクロファージの分化に関与する *MAFB* 遺伝子、300kb 遠位に自己免疫性肝炎や I 型糖尿病に関与する *HSPEP1* (Chaoeronin10) 遺伝子を持ち、結核の発症を促す TNF 阻害薬の反応に関連している。特に、*MAFB* 遺伝子は、活動性結核症例で発現増加と治療による発

現変化が認められる遺伝子である。

4. この博士論文で取り組んだ結核症の様に複雑な病態が関わる疾患における GWAS の検出力を高める為の方法論についても検討した。現在使用されている、最も統計学的に有意な SNP のみを見る方法は、多くの偽陽性、偽陰性の SNPs を検出しやすく、生物学的に有意義な発見につながらない可能性が高い。SNPs を遺伝子レベルから Pathway レベルまでセットで扱う統計学的改善法を検討した。GWAS データにおいて、より意義のある情報を引き出すために、また SNP 間の相互作用を同定する為に、多変量解析の一つである Logic Regression を遺伝子レベルでの SNP s セットに応用し、クローン病で公開されているゲノムワイド関連解析データ (WTCC、dbGAP) を使い統計手法の有用性を検討した。
5. Logic Regression を活用した遺伝子レベルの SNP s セット解析で、WTCCC で既に報告された 9 遺伝子を全て含む 195 遺伝子を同定された。その中には、最新のゲノムワイド関連解析で報告された *SLC06A1* 遺伝子も含まれていた。特性として、SNP 間の相互作用が統計的に検討できる利点が示された。結核菌体と宿主の相互作用を見る上でも有用であり、結核への応用が期待される。

以上、本論文は結核症の発病に関する宿主要因の遺伝学的分析により、結核の病態の更なる理解に重要な知見が得られた。若年者の結核のゲノムワイド関連分析から *MAFB-HSPEP1* 近傍の遺伝子座を同定できた事は、結核症の年齢に基づく病態のよりよい理解に貢献をなすと考えられ、本論文は学位の授与に値するものであると考えられる。