

[課程－ 2]

審査の結果の要旨

氏名 坂上 沙央里

本研究では、マイクロ RNA(miRNA)がヒト複雑形質に与える影響をゲノムの観点から明らかにすることを目的とし、大規模疾患ゲノム関連解析研究 (GWAS ; Genome-wide association study) 結果・miRNA-標的遺伝子ネットワーク・組織特異的 miRNA 発現測定カタログの 3 つの情報を計算機上で統合解析することによる網羅的 miRNA インシリコ・スクリーニング手法 (MIGWAS ; miRNA enrichment analysis in GWAS) を開発した。MIGWAS を 49 のヒト複雑形質に適用することで以下の結果を得ている。

1. 身長・関節リウマチ・2 型糖尿病が有意 ($P < 0.05$) に病態への miRNA の関与が重要であることが判明した。さらに、身長・2 型糖尿病においては欧米人・日本人と人種をまたぎ共通して miRNA の関与が示し、本解析系の頑健性も確認された。
2. 179 の細胞種特異的発現 miRNA データを統合した解析により、GWAS-miRNA-標的遺伝子ネットワークの細胞種特異的な形質への関与を示した。バセドウ病、C 型肝炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、クローン病等の免疫疾患では免疫細胞において miRNA シグナルがエンリッチし、LDL コレステロール値・心筋梗塞発症では脂肪細胞において miRNA シグナルがエンリッチしていることを示した。
3. 免疫疾患の代表として関節リウマチを例に取り、MIGWAS により同定された miRNA が実際に関節リウマチ患者 ($n = 30$) において、健常者 ($n = 33$) と比較し有意に発現変動をきたすことを示した (Fold change = 98, $P = 0.0010$)。さらに、新規関節リウマチ患者 3,308 名、健常者 8,357 名を過去の GWAS に追加し、総計関節リウマチ患者 19,234 名、健常者 61,565 名の GWAS メタ解析を実行し、MIGWAS で同定され患者群で発現変動をきたした 4 miRNA (miR-93, miR-106b, miR-301b, miR-762) をコード

する 3 領域がいずれも統計学的に有意に関連が強まる事を示した($P < 3.7 \times 10^{-7}$)。

4. 上記 4 miRNA のうち、免疫細胞において特異的発現を示した miR-762 について、この miRNA が標的とする遺伝子群は関節リウマチ疾患パスウェイ・自己免疫疾患パスウェイ・TNF-alpha signaling パスウェイ・TNFR induced NFkappaB signaling パスウェイにエンリッチしていることを示した。また、summary data-based Mendelian randomization (SMR)を実施し、miR-762 の標的遺伝子周囲に発現量変動を介して linkage でなく causal あるいは pleiotropy を介して関節リウマチに関与している多型が存在することを実証した。ここまでの解析から miRNA は特異的発現する病態に重要な細胞においてトランスクリプトームに変化を与えて関節リウマチ発症に関与し、その miRNA が標的とする遺伝子も、発現量調節を介して関節リウマチ発症に関与するという仮説が示唆された。

以上、本論文は大規模 GWAS データ、miRNA-標的遺伝子ネットワーク、網羅的細胞特異的 miRNA 発現データの 3 者を MIGWAS により統合解析し、多様なヒト複雑形質における組織特異的な miRNA の疾患病態への関与を示した。MIGWAS を関節リウマチに応用することで、関節リウマチ関連候補 miRNA が標的遺伝子発現量変動を介して関節リウマチの発症病態に関与する機序の 1 つを明らかにした。MIGWAS により同定された疾患関与候補 miRNA をバイオマーカーや創薬ターゲットとしての効率的な実験検証のために利用できるため、本研究の意義は大きいと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。