

審査の結果の要旨

氏名 松永 紘

本研究は虚血性心疾患の発症に関わる遺伝的背景を明らかにするために、日本人集団および欧米人集団を用いてゲノムワイド関連解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 日本人集団および欧米人集団のサンプルを用いてゲノムワイド関連解析を行い、新規の疾患感受性領域を3個（1q21、10q26、11q22）発見した。1q21領域は、*CTSS*のイントロンに存在していたが、*CTSS*や*CTSK*の発現を調整していると考えられた。発現組織も左室や大動脈だけでなく、免疫細胞においても影響していた。10q26領域は*WDR11*と*FGFR2*の遺伝子感領域に存在し、影響している遺伝子を同定することはできなかったが、HDL コレステロールの減少や中性脂肪上昇との関連を発見した。11q22領域は*RDX*と*FDXI*の遺伝子間領域に存在したが、白血球や単球において*RDX*の遺伝子発現を調整していた。新規の疾患感受性領域は虚血性心疾患の発症に脂質系が影響しているだけでなく、免疫系も関与していることを示した。
2. パスウェイ解析では虚血性心疾患発症に関わる生物学的プロセスを探索したところ、脂質に関わる経路が最も多く認められた。また、虚血性心疾患発症に関与が大きい組織や細胞を探索したところ、動脈や脂肪組織との関連が見られた。さらに、代謝や免疫、血圧の調整に重要な役割を果たす副腎とも有意な関連が示された。
3. 日本人集団と欧米人集団の心筋梗塞への遺伝的感受性の相違を検討したところ、大部分の遺伝子領域で効果は類似していた。しかし、欧米人集団では*ABO*が心筋梗塞発症に関わる影響が大きく、日本人集団では7個の領域（*APOB*、*FNI*、*ATF6B*、*HDAC9*、*UBE3B*、*RPH3A*、*ADAMTS7*）で影響が大きいことが示された。
4. 虚血性心疾患発症に関わる組織で人種差があるか検討したところ、日本人を含む東アジア集団では副腎や副腎皮質が優位となり、欧米人集団では動脈や脂肪組織が優位となった。この結果は、2人種間での遺伝要因の相違点を示していると考えられた。

以上、本論文はゲノムワイド関連解析を用いて、虚血性心疾患の発症に免疫が関わることを明らかにした。日本人集団と欧米人集団での遺伝要因の共通点と相違点を示した。本研究は、虚血性心疾患の遺伝的背景を明らかにし、現在までに明らかになっていない人種間での発症率の違いの原因を解明するのに重要な貢献をなすと考えられる。

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。