

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名家城 博隆

本研究は心筋梗塞の発症に関わる遺伝的背景のうちレアバリエントが果たす役割を明らかにするために、日本人の全ゲノムシーケンスデータの網羅的遺伝解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 日本人の心筋梗塞患者と対照群の全ゲノムシーケンスのデータに機械学習を用いた解析フレームワークを適用し心筋梗塞発症に関連が示唆される遺伝子群を同定した。これらの遺伝子群には家族性高コレステロール血症の原因遺伝子である **LDLR** 遺伝子などが含まれていた。
2. レアバリエントの情報のみから心筋梗塞の発症を推定するレアバリエントリスクスコア (**RVS**) を作成し、独立した約1000人の全ゲノムシーケンスのデータで性能を検証した結果、**RVS** は心筋梗塞発症を有意に推定することができることを示した。
3. **RVS** と臨床情報との関連を検討し **RVS** は **LDL** コレステロール値などの臨床検査値や心筋梗塞患者の心血管予後に有意に関連していることを示した。
4. バイオバンクジャパンでのゲノムワイド関連解析を施行して作成したコモンバリエントをベースとした遺伝的リスクスコア (**PRS**) と、**RVS** を統合して、統合リスクスコアを作成した。統合リスクスコアは **PRS** 単独に比して疾患の予測性能が有意に向上することを示した。この結果は心筋梗塞発症において、レアバリエントがコモンバリエントに付加的に寄与することを示唆する。

以上の結果から、本論文はレアバリエントが心筋梗塞の発症において重要な役割を果たしていることを示した。本研究は心筋梗塞の発症に関わる遺伝的背景の解明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。