

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 賀 云野

本論文は、治療法は確立されているものの有病率が高く、いまだに致死的な帰結もありうる消化性潰瘍について、疾患感受性遺伝子の発見やオミックス統合解析を通じてその生物学的機序の解明を目指した論文である。4章からなる本論文の第1章は導入で、本症の医学的・疫学的・生物学的、そして遺伝学的側面についての紹介が簡潔にまとめられている。

第2章は本研究の研究方法で、BBJとToMMoの日本人検体のゲノムデータを解析すること、そしてその品質管理手法が記されている。また祖先系が異なる集団の横断解析を行うために、UK BiobankとFinnGenという海外バイオバンクの解析結果を取得したことが説明されている。さらに、今回の研究パイプラインを取りまとめ、再現可能とし、さらなる研究に応用可能なpythonパッケージGWASLab (<https://github.com/Cloufield/gwaslab>)を開発・公開したことが説明されている。

第3章が結果である。まずBBJ1-180Kの症例19,713人規模のGWASを実施し、消化性潰瘍について10座位、十二指腸潰瘍について14座位、胃潰瘍と、胃潰瘍・十二指腸潰瘍合併例について1座位のゲノムワイド有意な遺伝的関連遺伝的座位を検出したことが記されている。また、BBJ1-12K、BBJ2-42K、TMM-50Kを統合した症例29,739人規模の東アジア人メタ解析では合計25の有意な遺伝子座を検出したことが報告されている。この際、GWASに体系的エラーがないかどうか、LDスコア回帰法を用いて慎重に評価がなされており、結果は信頼できるものであることが示されている。引き続きUK BiobankとFinnGenの消化性潰瘍GWAS結果を統合した、52,032人規模の祖先系の異なる集団の横断解析を実施し、ここまでをまとめると8の既報座位の関連をゲノムワイド有意に再現し、さらに25の新規疾患感受性座位を発見したため、消化性潰瘍の遺伝的構造の理解を大きく進展させる結果を得たと考えられる。

得られた疾患感受性座位の効果量の集団間差を比較したところ、東アジア集団と欧州系集団とで消化性潰瘍感受性バリエーションの効果量は全般的に相関するという結果を得た。しかし集団間の連鎖不平衡構造の違いを活かしたファイン・マッピングを実施すると、6の候補遺伝子を新たに発見した。この中には*PAX4*、*EFNA1*が含まれる。さらに連鎖不平衡サーチによりトランスクリプトーム・プロテオームの公的データベースと統合すると、前者で7、後者で8の具体的な遺伝子のプライオリタイゼーションに成功した。

形質間の遺伝的相関を見ると、胃潰瘍と十二指腸潰瘍の強い遺伝的相関を確認した上で、有意ではないものの、胃潰瘍は胃癌と正に相関するが、十二指腸潰瘍は胃癌と負に相関する、という過去の疫学研究を追認する結果を得た。PheWAS法によれば、このような消化性潰瘍と胃癌の遺伝的相関は*EFNA1*、*PTGER4*、*PSCA*等の遺伝子がドライブしていると考えられた。また、ToMMoのHP-IgG抗体データを利用してHP関連消化性潰瘍に特に関連する遺伝子を探索した

ところ、*CCKBR* 遺伝子の HP 関連消化性潰瘍に特異的な関連を検出した。

胃潰瘍と十二指腸潰瘍とで共通する遺伝的バリエーションの効果量を比較すると、胃潰瘍では効果量の大きさが体系的に半分程度の大きさであった。この結果は ToMMo、UK Biobank、FinnGen でも同様に観察された。これを胃潰瘍では十二指腸潰瘍と比較して異質性が高いのではないかと仮定し、polygenicity 解析により胃潰瘍では十二指腸潰瘍より非ゼロ効果バリエーションの数が多いことでこれを裏打ちする結果を得た。

最後に組織・細胞型特異性解析を実施した。全身臓器の遺伝子発現データとの統合解析では、消化性潰瘍の感受性遺伝子は胃で特異的に発現する遺伝子に有意に集積するという予想通りの結果を得た。さらに胃・十二指腸のシングルセル発現データを用いた解析では、胃壁 D 細胞、胃壁と十二指腸の EC 細胞や胃のタフト細胞に特異的な集積が見られた。最後に幾つかの sensitivity 解析を行い、結果の頑健性を評価している。

第 4 章は考察であり、東アジアにおける消化性潰瘍の高い有病率についての遺伝学的側面からの検討や、この遺伝学的解析結果から洞察される生物学的な意義について考察されている。とりわけ細胞分化やガストリン・シグナリング経路に関わる遺伝子が検出されたこと、組織・細胞型特異性解析により、ホルモン制御に関わる細胞型が検出されたことが病態生理の解明に関わると論じている。

以上、本学医研究において賀氏が行った消化性潰瘍のゲノム解析はこれまで知られていない新規疾患感受性遺伝子を発見し、それを洗練されたデータ解析手法により生物学的知見の導出に結びつけ、とりわけ *PAX4*, *PDX1*, *CDX2*, *IHH*, *SLC22A3* という細胞分化に関わる遺伝子や *CCKBR*, *GAST* というガストリンのシグナル経路に関わる遺伝子を検出したこと、並びに細胞レベルではホルモン制御機構の本疾患における役割を示唆する頑健な結果を得たことは独自性、新規性が高く、博士号の授与に値すると学位論文審査委員会において結論づけられた。

本論文の解析は、ToMMo のデータ解析を岩手医大清水教授のグループとの共同研究として実施、その他ほとんどの解析は論文提出者が主体となって解析の立案、データ解析、その解釈と検証を実施し、論文提出者の寄与は十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 2086 字