

審査の結果の要旨

氏名 松倉 満

本研究は閉塞性動脈硬化症 (ASO)の発症に関わる遺伝領域を明らかにするため、遺伝子多型の一つである一塩基多型 (SNPs)に着目して、患者群 DNA サンプルと対照群サンプルを使用して全染色体を対象にゲノムワイド関連解析 (GWAS)を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. GWAS はバイオバンクジャパン計画で収集された ASO 患者群サンプル (n=785)と対照群サンプル (n=3,383)を使用して、約 50 万 SNPs をタイピングしてジェノタイプデータから患者-対照群間で頻度の差がある SNP を精査した。GWAS 結果から p 値が低い順番に 500 SNPs を選択して GWAS と異なる患者群サンプル (n=2,379)と対照群サンプル (n=16,752)を使用して GWAS 結果の検証実験を行い、GWAS と Replication study の結果を統合して第 13 番染色体上の *IPO5/RAP2A* 遺伝子間、第 4 番染色体上の *EDNRA* 遺伝子領域 及び 第 7 番染色体上の *HDAC9* 遺伝子領域の計 3 ヶ所にゲノムワイド有意性を満たす、疾患関連領域を同定した。
2. ASO 患者 96 名を対象に第 13 染色体領域の詳細な SNP 地図作成と関連解析を行った結果、rs9584669 と高い連鎖不平衡解析にある計 7 SNPs が同領域で疾患と最も有意に関連することが示された。この 7 SNPs を対象にデュアルレポータールシフェラーゼアッセイによるリポーター遺伝子解析を行った結果、rs9584669 の非リスクアレルはリスクアレルと比較して 1.5 倍の転写活性を示した。上記結果より rs9584669 のリスクアレルが何らかの形で物理的に *IPO5* 遺伝子のエンハンサーもしくはリプレッサー領域に干渉して、転写抑制因子として作用する可能性があることが示唆された。
3. 第 4 染色体の *EDNRA* と第 7 染色体の *HDAC9* 上に位置する SNPs はいずれも動脈硬化関連疾患と関係している報告があり、今回検出された疾患関連遺伝子領域はいずれも動脈硬化の進展機構と関連があることが示唆された。

以上本論文は閉塞性動脈硬化症のゲノムワイド関連解析で第 4、7、13 染色体上に疾患に関連する遺伝子領域を特定した。第 13 染色体上の SNP に関しては、*In vitro* でリポーター遺伝子解析による機能解析を行い、リスクアレルが遺伝子 *IPO5* の発現を低下させることを明らかにした。閉塞性動脈硬化症の疾患関連遺伝子領域の報告は世界的にも稀少であり、今回明らかになった遺伝学的リスク因子と関連分子カスケードの知見は病態メカニズム解明に重要な貢献をなすと判断され、学位の授与に価するものと考えられる。