

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名ワイル モハメド サイド オスマン

本研究では、第1～第3章の3つの研究プロジェクトを実施し、それぞれ以下の結果を得た。

第1章

1. 原発開放隅角緑内障 (Primary open angle glaucoma : POAG)は、成人に失明をもたらす疾患として広く知られている。POAGの発症に関連する遺伝的多型(SNP)を同定するため、3,196のPOAG症例と13,811のコントロールを用いてゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS)を行った。その結果、9p21の*CDKN2B*遺伝子領域に存在するSNP(rs1063192)と、14q23のSNP(rs10483727)の2か所のSNPが、この疾患に関連していることを見出した(それぞれ P_{meta} of 5.2×10^{-11} , OR=0.75 ; P_{meta} of 9.49×10^{-8} , OR=0.79)。これらのSNPsは、マイナーアレルがこの疾患に対してプロテクティブに働くことを示していた。前者のSNPとPOAGの関連はこれまで報告されておらず、新たな発見である。後者のSNPとPOAGの関連は、すでに欧米人を対象とした研究で報告をされているが、アジア人での報告は初めてであり、人種を越えてPOAGの発症に関連していることを示すものである。

第2章

1. 血清中のタンパク質は、酸素や物質の運搬、ホメオスタシスなどに個体の維持重要な役割を演ずる物質である。本研究では、血液生化学データのなかで、血清総タンパク質 (TP)、アルブミン (ALB)、非アルブミンタンパク質 (NAP) の値と相関する遺伝子多型を同定するために、約10,700人の日本人サンプルによるGWASを行った。その結果、*TNFRSF13B*遺伝子領域のSNP (rs4985726)がTPとNAPと相関すること(それぞれ P_{meta} of 7.1×10^{-24} 、 P_{meta} of 1.2×10^{-14})、*TNFSF13*遺伝子近傍のSNP (rs3803800とrs11552708)がNAPレベルと相関すること(それぞれ

P_{meta} of 7.2×10^{-15} , P_{meta} of 7.5×10^{-10}), さらに *ANXA3* 遺伝子近傍の SNP (rs10007186) が NAP と相関すること (P_{meta} of 1.3×10^{-9}) を明らかにした。

2. *TNFRSF13B* 遺伝子と *TNFSF13* 遺伝子領域にある 3 つの SNP (rs4985726, rs3803800, rs11552708) は IgG や IgM の値にも相関し (それぞれ $P < 2.3 \times 10^{-3}$, $P < 0.018$)、*TNFSF13* の SNP (rs3803800, rs11552708) は IgA の値にも相関していた ($P < 0.013$)。また *ANXA3* 遺伝子近傍の SNP (rs10007186) は、IgA ($P = 0.036$)、IgM ($P = 0.019$)、IgE ($P < 4.9 \times 10^{-4}$) の値と有意な関連性があることを見出した。

第 3 章

1. CADM1 (Cell Adhesion Molecule 1) は、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子群に属する細胞接着分子であり、腫瘍抑制因子としても知られる。複数株の肺腺癌細胞株のマイクロアレイデータから、CADM1 は遺伝子 X と共発現していることが示された。さらなる検討の結果、これらの共発現は、肺腺癌細胞株と、低分化な原発性肺腺癌症例においてみられ、なおかつ、免疫細胞化学的な検討により、細胞膜における共局在と、IP assay によりこれらのタンパクが複合体を形成していることを見出した。本研究は、CADM1 と遺伝子 X の相互作用を示唆する初めての研究成果である。

以上、本研究は日本人原発開放隅角緑内障の原因となる遺伝子領域を示す初めての研究成果、また血清総タンパク質、アルブミン、非アルブミンタンパク質のデータと関連する遺伝子多型を明らかにし、CADM1 が遺伝子 X と結合する可能性を初めて証明した。本研究は、緑内障発症のメカニズム、生体調節機構、肺がんの原因遺伝子の機能を解明するのに役立つものと期待される。これらの理由から本学位論文は学位の授与に値するものと考えられる。