

京都大学	博士（医学）	氏名	森田悠吾
論文題目	Improved genetic prediction of the risk of knee osteoarthritis using the risk factor-based polygenic score (ポリジェニックスコアに基づくリスクファクター形質を使用した変形性膝関節症の予測モデルの改善)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>変形性膝関節症は特に高齢者で有病率の高い疾患で、遺伝率が45-60%と報告もあり、遺伝的要因が関連する疾患である。大規模な Genome-wide association study (GWAS) をはじめとする遺伝学的研究が進歩しており、また、たくさんの小さな効果を持った変異によって影響を受ける polygenic disease である側面を解析するべく、変異の加重スコアである Polygenic risk score (PRS) 解析が行われている。しかし、現状、変形性膝関節症の PRS 研究はヨーロッパ人種のみに限られている。本研究では日本人集団で変形性膝関節症の PRS を使用した発症予測モデルを開発することを目的とした。長浜コホート研究の参加者である 2,852 人を対象に PRS の精度を評価した。PRS は GWAS の結果をもとにそれぞれの個人で計算され、変異の効果サイズはベジアン回帰の枠組みで推定された。まず、日本人集団や多人種メタ解析での変形性膝関節症の GWAS を基に PRS を計算した。さらにバイオバンクジャパンが公開する GWAS を網羅的に PRS 解析し、変形性膝関節症のリスク形質を同定した。そして、変形性膝関節症の GWAS にリスク形質の GWAS を Multi-trait analysis of GWAS (MTAG) の手法で重み付けメタ解析により統合し、統合された GWAS から PRS を計算する、multi-trait PRS を開発した。結果であるが、まず日本人の変形性膝関節症の GWAS をもとに計算された PRS は長浜コホートのサンプルにおいてレントゲンでの変形性膝関節症と有意な相関がなかった。サンプルサイズの大きい多人種メタ解析での変形性膝関節症の GWAS をもとに計算された PRS は有意な相関を示した。リスク形質解析において同定された Body Mass Index、High Density Lipoprotein cholesterol、カルシウムなどのリスク形質の GWAS を組み込んだ multi-trait PRS 精度が高くなり、多人種メタ解析変形性膝関節症にリスク形質の GWAS を組み込んだ multi-trait 多人種メタ解析変形性膝関節症 PRS が最も精度が高くなった。(p 値 = 5.4×10^{-7}, odds ratio per standard deviation = 1.19) さらに既知の臨床的リスク因子である性別、年齢、BMI と multi-trait 多人種メタ解析変形性膝関節症 PRS を統合した予測モデルは既知の臨床的リスク因子のみで構築された予測モデルと比較して統計学的に有意に予測精度が上昇した。(Area under the curve = 74.7%, p 値 = 0.029) 最も精度の高かった multi-trait 多人種メタ解析変形性膝関節症 PRS は疾患の有無のみならずレントゲンの変形性膝関節症重症度とも有意に相関した。(Jonckheere-Terpstra 傾向検定 p 値 = 3.1×10^{-7}) 昨今、GWAS の人種間のサンプルサイズ格差による公平なゲノム医療の実施が困難となると懸念されている。実際日本人集団の変形性膝関節症の GWAS はサンプルサイズが限られており、PRS の精度も十分ではなかった。本研究ではこのような場合でも多人種集団 GWAS によるサンプルサイズの補充や、リスク因子を統合する multi-trait PRS を使用することにより予測精度が改善することを示した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

変形性膝関節症は遺伝学的に多くの小さな効果を持った変異によって影響を受ける Polygenic disease である。しかし変形性膝関節症の Polygenic risk score (PRS) 研究はヨーロッパ人種に限られている。本研究では、日本人集団で変形性膝関節症の PRS を使用した発症予測モデルを開発することを目的とした。ながはま0次コホート研究の参加者である 2,852 人を対象に、PRS の精度を評価した。PRS は多人種メタ解析での変形性膝関節症の Genome-wide association study (GWAS) やバイオバンクジャパンが公開する GWAS の結果をもとに計算した。さらに Multi-trait analysis of GWAS の手法で、統合された GWAS から PRS を計算する、multi-trait PRS を開発した。結果として多人種メタ解析での変形性膝関節症の GWAS をもとに計算された PRS はレントゲンの変形性膝関節症と相関を示した(AUC=0.540)。さらに Body Mass Index (BMI)、High Density Lipoprotein cholesterol、カルシウムという関連形質を組み込んだ multi-trait PRS は変形性膝関節症の遺伝学的予測精度を改善させることを示した(AUC=0.559)。

以上の研究は変形性膝関節症の遺伝学的病因の解明に貢献し同疾患の予防、早期治療介入に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年12月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降