

京都大学	博士 (医学)	氏名	刘 万 洋
論文題目	<p>A rare Asian founder polymorphism of <i>Raptor</i> on chromosome 17q25.3 may explain the high prevalence of Moyamoya disease among East Asians and its low prevalence among Caucasians.</p> <p>(17q25.3 に位置する <i>Raptor</i> のまれなアジア人の創始者多型は、もやもや病の東アジア人での高い有病率およびヨーロッパ人での低い有病率を説明する)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>もやもや病(MMD)は特発性の内頸動脈終末部周辺の狭窄ないしは閉塞病変、またそれに伴う側副血行路(もやもや血管)により特徴づけられる疾患である。MMD は世界各国で認められるが、特に日本、韓国、中国のような東アジアで有病割合が高い。MMD は東アジアにおいて小児の脳卒中の一因であり、また MMD 患者の約 15%が家族歴を持つ。これまでに 3p24.2-p26, 6q25, 8q23, 12p12, 17q25 の座位が MMD と連鎖している報告されてきた。しかしながら疾患責任遺伝子は同定されていない。MMD の遺伝素因を解明するために、候補遺伝子のポジショナルクローニングを行い、見出された多型を用い複数の民族集団で相関研究を行った。</p> <p>本研究では日本人の 15 の家族性 MMD 拡大家族において、狭義と広義の MMD 診断分類のもと全ゲノム連鎖解析を行った。不完全浸透および年齢依存浸透のため、MMD 発症者に限定して解析した。狭義、広義の診断分類ともに、17q25.3 にのみ有意な連鎖の証拠が得られ、最大多点対数オッズ(LOD)スコアは D17S704 において、狭義分類では 6.57、広義分類では 8.07 であった。ハプロタイプ解析では、疾患ハプロタイプが 15 家族すべてで患者に伝達されていた。そのうち 1 家族において有益な乗り換えが認められ、MMD 座位が D17S1806 と 17q テロメア領域との間、3.5-Mb 領域に位置し、94 のアノテーションを持つ遺伝子を含んでいた。次いで、2 つの新規家族を追加して行ったところ、17q25.3 における LOD スコアは 8.07 から 9.67 に増加した。ファインマッピングとハプロタイプ解析の結果、MMD 座位を D17S1806 と <i>BAHCC1</i> P1026P との間、2.1-Mb 領域に絞り込み、そこには 40 のアノテーションを持つ遺伝子が含まれていた。このうち、「炎症」、「アポトーシス」、「増殖」、「血管系」のキーワードをもとに、<i>CARD14</i>、<i>Raptor</i>、<i>AATK</i> の 3 遺伝子を選択し、配列決定を行った。配列決定の結果、ただ一つの新規一塩基多型(SNP) ss161110142 (G>A)を同定した。この SNP は <i>Raptor</i> の転写開始点の上流-1480 に位置し、他の家族性 MMD 患者 4 名すべてにおいても共通して見られた。ss161110142 の A アリルは 34 家系でも分離し二点 LOD スコアは 14.2 ($P=3.89 \times 10^{-8}$)となった。この SNP の家族性 MMD における浸透率は 74.0%と推定された。最後に、患者対照研究を、異なる民族集団について行った。アジア人(日本、韓国、中国)において A アリルは患者に高頻度に見られ(それぞれ 26%、33%、4%)、対照群では低頻度であった(それぞれ 1%、1%、0%)。A アリルはオッズ比 52.2 (95%信頼区間 27.2-100.2)を示した($P=2.5 \times 10^{-49}$)。しかしながら白色人種において、この A アリルは認められなかった。日本人、韓国人、中国人集団における人口寄与危険度はそれぞれ 49%、66%、9%と推定された。</p> <p>以上のことから、17q25.3 に位置する <i>Raptor</i> のまれなアジア人の創始者多型 ss161110142 は、MMD への感受性を東アジア人にもたらし、東アジア人での高い有病率およびヨーロッパ人での低い有病率を説明しうると結論した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

もやもや病(MMD)は特発性の内頸動脈終末部周辺の狭窄ないしは閉塞病変とそれに伴う側副血行路により特徴づけられる疾患である。MMD は東アジアで有病割合が高く、また MMD 患者の約 15%が家族歴を持つ。しかしながら疾患責任遺伝子は同定されていない。本研究では日本人の 15 の家族性 MMD 拡大家族において、全ゲノム連鎖解析を行い 17q25.3 にのみ有意な連鎖が認められ、MMD 座位を D17S1806 と *BAHCC1* P1026P との間、2.1-Mb 領域に絞り込んだ。このうち、「炎症」、「アポトーシス」、「増殖」、「血管系」に関連する *CARD14*、*Raptor*、*AATK* を選択し、配列決定を行った。結果、ただ一つの新規一塩基多型 ss161110142 (G>A)を同定した。この一塩基多型は *Raptor* の転写開始点の上流-1480 に位置していた。東アジア人での患者対照研究では A アリルはオッズ比 52.2 (95%信頼区間 27.2-100.2)を示した。しかし白色人種ではこの A アリルは認められなかった。日本人、韓国人、中国人集団における人口寄与危険度はそれぞれ 49%、66%、9%と推定された。*Raptor* のまれな東アジア人の創始者多型が、東アジア人での高い有病率および白色人種での低い有病率を説明しうると結論した。

以上の研究は MMD の遺伝素因の解明に貢献し、MMD の原因解明と予防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、平成 22 年 2 月 1 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