

京都大学	博士（医学）	氏 名	吉 川 宗 光
論文題目	Comprehensive Replication of the Relationship Between Myopia-Related Genes and Refractive Errors in a Large Japanese Cohort (近視関連遺伝子群と日本人コホートにおける屈折異常との関係の網羅的再現性検証)		
(論文内容の要旨)			
<p>近視は、世界的に最も普遍的な眼疾患の一つであり、その程度が強くなると失明に至る合併症を生じることもしばしば。近視の発症には人種や遺伝的要因の関与が大きいことが知られており、アジア人ではその有病率は 40-70% にも達している。近年、健常白人を中心とした、近視の程度（屈折異常度数）および近視の発症時期に関する大規模ゲノムワイド関連解析の結果が報告された。これらの研究では、解析対象が異なる(屈折異常度数と近視発症年齢)にも関わらず 14 個の共通の遺伝子が感受性遺伝子として報告されており、単独の研究が報告したものを含めると 51 個の近視関連遺伝子が報告されている。しかし、これらの遺伝子の人種を超えた検討はこれまでほとんど行われていない。</p> <p>今回、長浜スタディ（滋賀県長浜市在住の、30 歳から 74 歳までの健常市民を対象として、2007 年より初回調査が行われているコホート研究）に参加した健常日本人 3712 人のサンプルを用い、一塩基多型(SNP)マーカーを用いてゲノムワイドに屈折異常度数の量的形質遺伝子座解析を行った。対象とする 51 個の近視関連遺伝子において、屈折異常度数との関連を 3 通りの方法で検討（1. 既報の SNP の直接検討（per-SNP 解析）、2. 既報の遺伝子領域のうち、最も関連の高い SNP を調べる検討（Gene-based top-SNP 解析）、3. 既報の遺伝子領域内の全 SNP を用いた検討（Gene-based all-SNP 解析））を行い、白人と日本人での近視関連遺伝子の差異、各遺伝子領域に含まれる全 SNP と既報 SNP の比較、および各々の検討方法間での関連遺伝子検出力の差を検討した。</p> <p>per-SNP 解析では、8 つの近視関連遺伝子が日本人屈折異常度数にも有意な関連を示すことが判明し、gene-based top-SNP 解析では、さらに 7 つの遺伝子が関連することが示された。Gene-based all-SNP 解析では 8 つの遺伝子が関連することが示されたが、すべて前二者の検討で関連が示されていたものであった。per-SNP 解析で replicate された 8 つの SNP 及び連鎖不均衡にある SNP のうち、各々の遺伝子領域内で最も強い関連を示したものは半数に満たなかった。また、アジア人および白人のデータベースを用いて、近視度数に関連を示す SNP を比較検討したところ、人種によって異なるハプロタイプブロックに強い関連を示すことが示され、gene-based top-SNP 解析の有用性が示唆された。per-SNP 解析と gene-based top-SNP 解析は相補的に近視関連遺伝子の検出を可能としたが、いずれの検討でも有意な関連を認めないものも存在しており、日本人と白人で異なる遺伝的要因を有する可能性が示唆された。</p> <p>本研究の結果、既報の近視関連遺伝子のうち 15 個が日本人でも再現性が確認され、うち 7 つの遺伝子では遺伝子単位の解析でのみ確認可能であった。人種を超えた遺伝子の検討には、既報 SNP の直接検討のみでなく遺伝子領域単位での比較が有用である可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>近視は、世界的に最も普遍的な眼疾患の一つであり、人種や遺伝的要因の関与が大きい。近年、健常白人を中心とした大規模ゲノムワイド関連解析の結果が 2 つ報告され、51 個の近視関連遺伝子が報告された。これらは解析人数、感受性遺伝子数ともに群を抜いているが、人種を超えた検討は十分ではない。</p> <p>本研究は、長浜スタディ（京都大学医学部の 15 の臨床医学、社会医学講座が結集したゲノムコホート研究）に参加した 3712 人の健常日本人を用い、近視関連遺伝子群の網羅的再現性検証を行うことで、人種差の検討と再現性確認、及び遺伝子単位での再現性確認の有用性を明らかにしたものである。</p> <p>SNP マーカーを用いて、対象とする 51 個の近視関連遺伝子と屈折異常度数との関連を 3 通りの方法で検討(1. SNP 単位、2. 遺伝子単位(top-SNP)、3. 遺伝子単位(all-SNP))した結果、合計 15 個の遺伝子で日本人でも再現性が確認され、うち 7 つの遺伝子では遺伝子単位の解析でのみ確認可能であった。</p> <p>以上の研究は、近視関連遺伝子の網羅的再現性検証のみならず、人種を超えた関連遺伝子の評価と、遺伝子領域を対象とする関連解析の有用性の解明に貢献し、今後のゲノムワイド関連解析とその再現性検証に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 9 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。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			