

京都大学	博士 (医学)	氏 名	中 西 秀 雄
論文題目	A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1 (ゲノムワイド関連解析による病的近視の新規感受性領域 11q24.1 の同定)		
(論文内容の要旨)			
近視は眼科領域でも特に有病率の高い疾患の一つである。近視の中で特に重症度の強い群は病的近視（高度近視、強度近視とも）と呼ばれ、眼軸長（眼球の前後方向の直径）の異常な伸長で特徴づけられる。病的近視は白内障・緑内障・網膜剥離・近視性黄斑変性など様々な眼科疾患の危険因子である。近視・病的近視の頻度とも特に東アジア諸国を中心として先進諸国で増加傾向にあり、複数の疫学調査において主要な失明原因の上位となっている。このため治療や予防に結びつくような病態の一刻も早い解明が望まれている疾患である。 近視（特に病的近視）の発症には、古くより環境因子とともに遺伝因子の強い関与も指摘されているため、個人間の遺伝的多様性を利用して（病的）近視の遺伝因子を明らかにし病態の解明を目指すアプローチが、以前から連鎖解析という手法を用いて行われてきた。これに対して近年のゲノム解析技術・バイオインフォマティクスの進歩ならびに公的データベースの充実に伴い、一塩基多型（SNP）をマーカーとして用い全ゲノム領域をスキャンする全ゲノム関連解析という解析手技が盛んになっている。 本研究ではアジア人において特に重要な疾患である病的近視の感受性遺伝子を明らかにすべく、全ゲノム SNP ジェノタイピング用 DNA チップを用いた全ゲノム関連解析を京都大学ゲノム医学センター・東京医科歯科大学眼科学教室・福島県立医大眼科学教室など複数の施設との協力の下に行った。研究デザインとしては、まず病的近視 302 例と一般健常人 934 例について、イルミナ社製 SNP アレイ（Infinium 550K chip®）を用いて全ゲノムに分布する 561,466 個の SNP の遺伝子型決定を行い、得られた結果の品質管理を行った後に症例群と対照群との間で遺伝子型分布の違いをトレンドカイ 2 乗検定で検討した（一次スクリーニング）。そして病的近視群と対照群との間に遺伝子型分布の強い差異（P 値<10⁻⁴）を認めた領域について、先のセットとは別の病的近視 537 例と一般健常日本人 977 例を用いて再現性確認を行う（二次スクリーニング）という二段階の解析を実施した。二次スクリーニングにおける SNP のジェノタイピングは Taqman 法で行い、一次、二次の結果をあわせたメタアナリシスによる検定で、疾患感受性多型の同定を試みた。 一次スクリーニングの品質管理で条件を満たした病的近視 297 例・一般健常人 934 人の間で、466,594 個の SNP のタイピング結果について関連解析を行った。一次スクリーニングで 22 領域の 29 個の SNP がトレンドカイ 2 乗検定 P 値<10⁻⁴の条件を満たしており、各領域から 1 つずつ選んだ 22 個の SNP で二次スクリーニングを行った。両者の結果のメタアナリシスを行ったところ、染色体 11q24.1 上の rs577948 において $P=2.22\times 10^{-7}$（一次スクリーニング $P=2.80\times 10^{-5}$、二次スクリーニング $P=1.42\times 10^{-3}$）という、強い関連が得られた。残りの 21 個の SNP はメタアナリシスで $P=10^{-5}$ を下回るものは得られなかった。rs577948 の近傍には 2 つの遺伝子（BLID、LOC399959）が報告されており、こ			

のうち *BLID* はアポトーシスに関与するとされている。この 2 つの遺伝子のヒト網膜における発現を RT-PCR により確認した。本研究は近視を対象とした全ゲノム関連解析として初めての報告であり、これまでの連鎖解析で報告されていない新規の病的近視感受性領域を同定することができた。

(論文審査の結果の要旨)
病的近視は強度近視に続発性の網膜変性・脈絡膜変性を伴う疾患であり、社会的失明にまで至りうる、重要な疾患のひとつである。これまでの報告から、近視の発症・進行には複数の環境因子と複数の遺伝因子が関与することが示唆されている。そこで本研究では、近視の中でも視力障害に直結する病的近視を対象として、その発症・進行につながりうる病態解明を目指し、一塩基多型をマーカーとしてゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。本研究は近視を対象疾患とした世界で初めての GWAS の報告であり、この結果、これまでの連鎖解析では報告されていない 11 番染色体長腕の領域 (11q24.1) に新規の病的近視感受性領域を同定した。この領域には 2 つの遺伝子 (*BLID*、*LOC399959*) が存在し、前者はアポトーシスに関与すると報告されている。これら 2 つの遺伝子がいずれもヒト網膜に発現していることを RT-PCR で確認し、病的近視の発症・進行に寄与する遺伝子である可能性を示した。
以上の研究は病的近視の疾患感受性遺伝領域の解明に貢献し、眼科学の発展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 17 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