

| | |
|---------|---------------------------------|
| 氏名 | 森井 航 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 博甲第 10357 号 |
| 学位授与年月 | 令和 4 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 |
| 学位論文題目 | ビッグデータを用いた I 型アレルギー疾患関連要因の網羅的探索 |

| | | | |
|----|---------|--------|-------|
| 主査 | 筑波大学教授 | 博士（医学） | 檜澤 伸之 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士（科学） | 尾崎 遼 |
| 副査 | 筑波大学講師 | 博士（医学） | 福島 紘子 |
| 副査 | 筑波大学助教 | 博士（医学） | 川崎 綾 |

論文の内容の要旨

森井 航氏の博士学位論文は、ビッグデータを用いて I 型アレルギー疾患関連要因を網羅的に探索したものである。その要旨は以下のとおりである。

第 1 章において、本論文の研究背景として、アレルギーの発症及びその前段階であるアレルゲン感作についての病態を述べるとともに、それぞれに関連する遺伝的要因についての先行研究を概観している。アレルギー疾患の発症と比較して、アレルゲン感作についての遺伝的要因の探索が不足していることを示している。さらに、著者は、I 型アレルギー疾患の中で最も罹患率の高いアレルギー性鼻炎において、罹患率と通院率が乖離していることを先行研究の検討から指摘している。これらの背景を踏まえて、著者はアレルギー疾患の発症のみならず、疾患に付随する様々な事象を表現型とした遺伝解析の重要性を指摘し、本研究の目的が、個々の I 型アレルギー疾患患者にアプローチする医療のさらなる向上のために、アレルゲン感作やアレルギー疾患の診療に関与する遺伝的および環境要因を明らかにすることであると述べている。

第 2 章において、著者は I 型アレルギー疾患の遺伝的要因の探索として、アレルゲンコンポーネントへの感作など、種々のアレルギー関連表現型を対象とした全ゲノム関連解析（GWAS）について述べている。具体的には、2003 年から 2005 年にかけて、合計 1701 人の妊婦、1550 人の新生児が参加したコホート研究である Tokyo Children's Health, Illness and Development study (T-Child Study) の参加者の内、ゲノム解析研究に代諾者からの同意を得られた 738 名を対象とし、112 種のアレルゲンコンポーネント特異的 IgE が測定された。GWAS では陽性率 3%以上の抗原を対象とし、5 歳時アレルゲンコンポーネント感作 10 形質、9 歳時アレルゲンコンポーネント感作 30 形質、5 歳時抗原グループ感作 10 形質、9 歳時抗原グループ感作 16 形質、5 歳時汎抗原感作 4 形質、9 歳時汎抗原感作 4 形質、さらには 5 歳時アレルギー症状 6 形質のそれぞれを本研究の対象としている。著者は SNP アレイを実施することで約 80 万箇所の遺伝子型決定を行い、さらに whole genome imputation を実施することで全ゲノム領域の遺伝子型の推定を行っている。Scalable and Accurate Implementation of Generalized mixed model (SAIGE)を用いて個々の遺伝子多型と表現型との関連の検出、Human Leukocyte Antigen(HLA)遺伝子領域については、別

途 DEEP*HLA を用いた HLA allele/amino-acid polymorphism imputation を行っており、ロジスティック回帰分析により関連解析を行っている。著者はこれらの検討の結果、9 歳時 Amb a 1 感作と *IGHV* 遺伝子との関連、9 歳時プロフィリン感作と *HLA* 領域との関連を検出している。さらに著者はプロフィリン感作と Phl p 1 感作について HLA アレル・アミノ酸多型関連解析を実施しており、関連が示唆される領域として HLA-DRβ1・HLA-DQα1・HLA-DQβ1 の抗原結合領域におけるアミノ酸多型との関連を示している。一方、問診による過去の喘息診断歴を対象とした全ゲノム関連解析では *SMAP1*、*B3GAT2* 遺伝子との関連を同定しており、アレルゲン特異的な関連と非特異的な関連の双方について有意な結果を明らかにしている。*SMAP1*、*B3GAT2* 遺伝子については、これらの遺伝子の免疫細胞における発現を検証するため、公共データベース ImmGen から免疫細胞ごとの RNA シークエンスによる遺伝子発現データを取得し、細胞種ごとに比較している。*SMAP1* 遺伝子は、発現の差異は存在するものの組織・細胞特異性は検出されず、広範囲の組織において発現しており、一方 *B3GAT2* 遺伝子はいずれの免疫細胞においても低発現であることを見出している。

第 3 章において、著者はアレルギー性鼻炎の通院に関連する要因を検出することを目的として、国民生活基礎調査データを用いた検証を行っている。2016 年 6 月 2 日に実施された国民生活基礎調査の「家計調査票」と「健康調査票」のデータを用いて、アレルギー性鼻炎通院率の算出を行うとともに、関連する要因についてロジスティック回帰分析を用いた網羅的な検討を行っている。その結果、著者は本邦におけるアレルギー性鼻炎通院率がアレルギー性鼻炎の罹患率よりも遥かに低かったことを明らかにし、さらにアレルギー性鼻炎の通院に関わる要因として高齢・喫煙習慣・睡眠不足・心理ストレス・世帯人数・家計支出の多さ・他のアレルギー疾患の通院といった社会的要因との関連を見出している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究において、著者は出生コホートデータを用いて抗原感作について網羅的な GWAS を行い、特に 9 歳時 Amb a 1 感作と *IGHV* 遺伝子との関連、9 歳時プロフィリン感作と *HLA* 領域との GWAS 有意水準レベルでの関連を検出し、種々のアレルゲンへの IgE 感作を介した I 型アレルギー疾患発症の病態解明に向けた重要な知見を得ている。さらに、国民生活基礎調査データを用いた検証を行い、アレルギー性鼻炎の通院に関わる要因として高齢・喫煙習慣・睡眠不足・心理ストレス・世帯人数・家計支出の多さ・他のアレルギー疾患の通院といった社会的要因を明らかにしている。これらの研究は、今後国内・国外の研究でさらなる検証を必要とするが、アレルギー疾患の個別化医療に向けた重要な基盤的研究である。

令和 3 年 1 2 月 2 8 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。