

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坂 井 健 良
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	青 木 大 輔	
	病理学	金 井 弥 栄	産婦人科学	田 中 守
	分子生物学	塩 見 春 彦		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：2020年 2月10日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population (日本人集団におけるゲノムワイド関連解析による子宮平滑筋腫新規関連遺伝子座の同定)				
<p>本研究では子宮平滑筋腫と関連のある新規関連遺伝子座の同定を目的として、日本人集団におけるゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) を行った。その結果12q23.2 (rs17033114, <i>LINC00485</i>) の新規1遺伝子座を含む、9遺伝子座がゲノムワイドに有意であった。また機能解析として多発性や粘膜下筋腫の臨床情報との関連を示す領域や、テロメア長や他の悪性腫瘍との関連を示す領域を同定した。</p> <p>審査では今回のような3段階のスクリーニングとそれらを統合したメタ解析によるGWASは妥当なのかとの質問がなされた。同様の多段階のGWAS報告は複数みられ十分に妥当と考えられると回答された。次に、ビッグデータの研究の中で筆頭著者として自分のアイデアが最も活かされた部分はどこかとの質問がなされた。産婦人科医として子宮平滑筋腫の一因となるエストロゲンの観点から研究を行うことができたと回答された。続いて、既報の領域だけでなく新規領域が同定された理由やその機能について質問がなされた。過去のGWAS報告でアジア人を対象とした報告は約3000サンプルを用いた1報のみで、本検討はアジア人で最大級の解析となり、アジア人特有の候補領域である可能性があるとして回答された。機能については、近傍遺伝子<i>LINC00485</i>は非コードRNAであり詳細な機能は未だ不明であるが、rs17033114は胎児の出生体重との関連が報告されており、子宮内環境と関連する可能性があるとして回答された。さらに同定された9つのsingle-nucleotide polymorphism (SNP) の機能がどこまで解明されているのかとの質問がなされた。エストロゲンやテロメアに関連する領域が複数同定されており、テロメア長の解析やWNT4とエストロゲン受容体との考察を行ったと回答された。テロメア長が腫瘍で短く、リスクアレルで長い理由を問われた。既報では今回の候補領域の一つである5p15.33のSNPのリスクアレルで短いと報告され、本データと矛盾するものであり今後の検討を要すると回答された。悪性腫瘍との関連がある共通領域が子宮では子宮平滑筋腫のような良性腫瘍に留まるのはなぜかとの質問がなされた。子宮平滑筋肉腫との変異頻度に差がある<i>MED12</i>が良・悪性の違いの一つの要因となる可能性があるとして回答され、さらに上皮性の悪性腫瘍とは発生母地が異なることも要因の一つではないかとの示唆がなされた。モデルマウスなどの実験系の有無について質問がなされ、マウスのxenograftモデルや細胞株を用いた系が実際に報告されていると回答された。本研究結果の今後の展望に関して質問がなされ、基礎研究の観点からはWNT4が分泌タンパクであることから血清サンプルを用いた実験系や臨床応用の観点からは同定された候補SNPから子宮平滑筋腫の発症・罹患リスクや増大・再発リスクなどの評価モデルの作成などが考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究では検討すべき課題を残しているものの、アジア人での最大級のサンプルサイズを用いて、子宮平滑筋腫の日本人集団での疾患関連遺伝子を同定した点において有意義な研究であると評価された。</p>				