



Title	Dissecting cross-population polygenic heterogeneity across respiratory and cardiometabolic diseases
Author(s)	山本, 悠司
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105698
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	山本 悠司
論文題名 Title	Dissecting cross-population polygenic heterogeneity across respiratory and cardiometabolic diseases (呼吸器・免疫疾患と心血管代謝疾患における遺伝的背景の多様性の解明)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 複数の疾患がある患者に共存する状態は多疾患併存と定義される。多疾患併存を有する患者では生活の質(QOL)が低下し予後不良となることから、その機序の解明や個別化医療の開発は重要な課題である。多疾患併存には祖先集団や地域間で異質性が存在することが疫学的に知られているが、その生物学的機序や祖先集団間での遺伝的背景の差異は十分に解明されていない。 例えば、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や関節リウマチなどの呼吸器・免疫疾患は脂質異常症、糖尿病、冠動脈疾患などの心血管代謝疾患と多疾患併存を来することが疫学的に知られている。一方で、欧州系集団の喘息患者やCOPD患者は肥満症や脂質異常症を合併するのに対し、東アジア系集団のCOPD患者ははい瘦を来することが報告されている。本研究では、国際的なバイオバンク連携により収集したゲノムやメタボロームなどのマルチオミクスデータを活用し、呼吸器・免疫疾患と心血管代謝疾患における東アジア系集団と欧州系集団での異質性および共通性を解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 バイオバンク・ジャパン第1コホートおよび第2コホートと東北メディカル・メガバンク計画の東アジア系集団(日本)、UKバイオバンク(英国)とフィンジェン(フィンランド)から収集した欧州系集団の計106万人のゲノムデータを活用し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施した。解析対象には、4種の呼吸器・免疫疾患(喘息、COPD、間質性肺炎、関節リウマチ)および7種の心血管代謝疾患(脂質異常症、肥満症、2型糖尿病、高血圧症、冠動脈疾患など)が含まれた。 GWASの統計量を使用して各疾患の遺伝的関係を解析した。呼吸器・免疫疾患の遺伝的リスク上昇が東アジア系集団では心血管代謝疾患の遺伝的リスク低下と関連したが、欧州系集団では心血管代謝疾患の遺伝的リスク上昇と関連し、祖先集団間で呼吸器・免疫疾患と心血管代謝疾患の遺伝的関係に異質性を発見した。 次に、GWASに基づいてポリジェニック・リスク・スコア(PRS)を構築し、バイオバンク・ジャパンとUKバイオバンクの参加者における、各個人の呼吸器・免疫疾患および心血管代謝疾患の遺伝的リスクを推定した。参加者の血清から測定した325個の代謝物および2,917個のタンパク質から成るプロテオームの血中濃度とPRSの関連を解析し、各疾患の遺伝的リスクが血中の分子プロファイルに与える影響を調査した。その結果、欧州系集団では喘息とCOPDの遺伝的リスクと脂質異常症の遺伝的リスクは同一方向の関連を示した。一方で、東アジア系集団では、喘息とCOPDの遺伝的リスクと脂質異常症の遺伝的リスクは血中脂質代謝物に対して逆方向の影響を及ぼすことが判明した。 最後に、呼吸器・免疫疾患と心血管代謝疾患の遺伝的関係に寄与する生物学的パスウェイを探索した。GWASの統計量を基に、疾患間で逆方向の影響を持つ免疫系や脂質代謝に関連するパスウェイの影響を祖先集団間で比較した。東アジア系集団では、喘息・COPDの遺伝的リスクが脂質代謝パスウェイの活性低下と関連し、PRSと血中脂質における逆方向の関連と一致した。一方で、炎症と脂質代謝の双方に関連するPPARαのパスウェイは東アジア系集団と欧州系集団で共通して逆方向の遺伝的な影響を示し、祖先集団間で共通して複数の疾患に多様な影響を持つ生物学的パスウェイがあることが示された。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究では、呼吸器・免疫疾患の遺伝的リスクが脂質代謝に及ぼす影響における祖先集団間での異質性および共通性を明らかにするとともに、祖先集団を考慮した多疾患併存に対する個別化医療の基盤を提供した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
山本 悠司			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	保 仙 通 毅 署 名
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康 署 名
	副 査	大阪大学特任教授	樋 崎 雅 司 署 名

論文審査の結果の要旨

本研究では、複数の疾患がある患者に共存する状態は多疾患併存と定義される。多疾患併存には祖先集団間で異質性が存在するが、詳細は未調査である。ゲノムやメタボローム等のマルチオミクスデータを活用し、呼吸器・免疫疾患と心血管代謝疾患の東アジア系集団と欧州系集団での異質性を調査した。国際バイオバンク連携により収集した106万人のデータを使用し、ゲノムワイド関連解析を実施した。呼吸器・免疫疾患の遺伝的リスク上昇が東アジア系集団では心血管代謝疾患の遺伝的リスクの低下と関連したが、欧州系集団では心血管代謝疾患の遺伝的リスク上昇と関連した。次に、325個の代謝物の血中濃度とポリジェニック・リスク・スコアの関連を解析した。東アジア系集団では、喘息と慢性閉塞性肺疾患の遺伝的リスクと脂質異常症の遺伝的リスクは血中代謝物に逆方向の影響を与えた。最後に、各疾患の遺伝的関連に寄与する生物学的パスウェイを探索した。免疫系と脂質代謝に関連するPPAR α のパスウェイが、東アジア系集団と欧州系集団に共通して喘息や慢性閉塞性肺疾患と脂質異常症の間で逆方向の遺伝的な関連を示した。免疫代謝関連における祖先集団間での多様性を示しており、本研究は学位に値するものと認める。