

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 音羽 健司

本研究は、日本人を対象としたパニック障害に対し 50 万 SNPs をマーカーとしたゲノムワイドな関連解析 (genome-wide association study) を行い、その結果をもとに 1 番染色体領域におけるパニック障害感受性遺伝子の候補について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 全ゲノム上に分布する 50 万 SNPs のタイピングを行った結果、対立遺伝子頻度の患者・対照群間のアリル頻度差で $p \leq 0.001$ の水準にある SNPs は全ゲノムにおいて 1643 個存在した。これは、偶然による期待値である $500,000 \times 10^{-3} = 500$ 個の 3 倍にあたる。そのうち p -value < 0.01 である SNP が 2 つ以上連続して存在する固まりである集積部位に存在する SNPs は 431 個あり、これらが位置する既知の遺伝子数としては 79 個見出された。このうち 1 番染色体上に位置する遺伝子は 7 個であった。

2. 上記 1 番染色体上の 7 個の候補遺伝子部位のうち、遺伝子の機能と p 値の水準から 2 つの遺伝子 *PDE4B*、*SYT2* に絞り、*PDE4B* では 6SNPs を、*SYT2* に対しては 9SNPs をマーカーとして用いて関連解析を行った。

PDE4B 遺伝子における SNP のうち、1 次サンプルでは 4 つで nominal p -value で 1% の有意差が患者・対照間で認められた (SNP1 ; $p = 0.004$ 、SNP2 ; $p = 0.009$ 、SNP4 ; $p = 0.002$ 、SNP5 ; $p = 0.002$)。しかし、2 次サンプル、1 次・2 次サンプルを合わせた結果ではいずれの SNP でも有意差は認めなかった。

連鎖不平衡のパターンは、1 次サンプル、2 次サンプルともに患者・対照群で SNPs1-2 (Block1) と SNPs4-6 (Block2) の 2 つの連鎖不平衡ブロックを形成していた。Permutation 法による患者・対照間のハプロタイプ頻度比較では、SNP3 と Block2 を合わせた SNPs3-6 の 4SNPs で、1 次サンプル、2 次サンプルともに全ハプロタイプを総合した比較では有意な結果が得られた (global $p < 0.005$)。また 1 次サンプルでは、Block2 だけでも、SNPs1-6 全体でも有意な結果が得られた (global $p < 0.005$)。しかし、個々のハプロタイプごとに検討

すると1次サンプル、2次サンプルに共通して有意な結果を得たハプロタイプは認められなかった。

なお、対照群を性格検査などから神経症傾向、不安特性の高い群を除いた場合と、除かなかった場合との2通りで解析したが、結果に大きな差は認められなかった。

3. *SYT2* 遺伝子における SNP では、1次サンプルの2つで nominal p-value で1%の有意差が患者・対照間で認められた (SNP6 ; p = 0.005、SNP7 ; p = 0.002)。しかし、2次サンプル、1次・2次サンプルを合わせた結果ではいずれの SNP でも有意差は認めなかった。

連鎖不平衡のパターンは1次サンプル、2次サンプルともに患者群、対照群で SNPs1-2 (Block1)、SNPs3-5 (Block2)、SNPs6-9 (Block3) の3つの連鎖不平衡ブロックを形成していた。Permutation 法による患者・対照間のハプロタイプ頻度比較では、各ブロックのハプロタイプ解析では有意な差は認めなかったが、Block1 と Block2 を合わせた 5SNPs (SNPs1-5)、および 9SNPs (3 Blocks 全体) で、1次サンプル、2次サンプルともに、全ハプロタイプを総合した比較では有意な結果が得られた (global p values = 0.005 – 0.0001)。しかし、個々のハプロタイプごとに検討すると1次サンプル、2次サンプルに共通して有意な結果を得たハプロタイプは認められなかった。

対照群から神経症傾向および不安特性の高い群を除いた場合と、除かなかった場合とでは、*PDE4B* と同様に結果に大きな差は認められなかった。

4. *PDE4B*、*SYT2* の解析に使用した SNPs マーカーのうち、500K SNP チップ、TaqMan に共通に用いた SNPs で比較したところ、TaqMan での call rate は 96-100%であったのに対し、500K SNP チップでは、67-100%であった。minor allele frequency (MAF)の結果を比較したところ、call rate が 90%を下回った SNPs については、頻度に差がみられた。特に、minor allele 頻度が低い SNP については結果への影響は大きかった。

以上、本論文は日本人を対象としたパニック障害におけるゲノムワイド関連解析の結果から選び出した1番染色体における候補遺伝子 *SYT2*、*PDE4B* について検討し、パニック障害との関連の可能性を示唆する所見を得た。本研究は精神疾患に対しては、まだほとんど行われていないゲノムワイドな多型解析をもとに候補遺伝子にアプローチする手法を示しており、パニック障害の疾患感受性遺伝子の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。