

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 栃 木 衛

本研究は日本人における統合失調症感受性候補遺伝子について検討するため、これまでに複数報告されている連鎖領域の中から 6 番染色体短腕領域 (6p24-21) を選び、日本人サンプルを用いた関連研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. HLA (Human Leukocyte Antigen) を含む 6p21 の中でも、日本人ではこれまでに HLA class II 領域との関連が繰り返し確認されていることに着目し、class I 領域に存在する HLA-A 座位について検討したが、先行研究で統合失調症患者での頻度の増加が報告されていた A24 と A26 も含め、有意な関連は認めなかった。
2. HLA class II 領域からテロメア側に解析領域を拡大し、class II 領域テロメア端から class III 領域セントロメア端にかけての約 45 万 bp の領域を検討したところ、class II 領域テロメア端に隣接して存在する NOTCH4 座位およびさらにテロメア側に存在する TNXB (tenascin XB) 座位にはほぼ一致する 2 つの連鎖不平衡ブロックが認められた。NOTCH4 座位のブロック内では、患者群・対照群間で rs2071287 の対立遺伝子頻度に有意差が認められ、さらに、ハプロタイプ解析でも両群の頻度に有意差のあるハプロタイプが認められた。また、TNXB 座位のブロック内では、rs204887 および rs1009382 で劣性モデル遺伝子型頻度における有意差が患者群・対照群間に認められた。これらにより、HLA class II 領域テロメア端から class III 領域セントロメア端にかけて存在する NOTCH4 座位のテロメア側および TNXB 座位と統合失調症との関連が日本人で初めて示された。
3. 6p22.3 に存在する有力な感受性候補遺伝子である dysbindin (dystrobrevin binding protein1; DTNBP1) 座位について検討したところ、解析した多型ごとの遺伝子型分布および対立遺伝子頻度については患者群・対照群間で有意な差は認めなかったが、ハプロタイプ解析では患者群・対照群間で分布に有意な差が認められ、今回調べた多型それぞれとは直接の関連はないものの、この領域に感受性変異が存在する可能性が高いことが示された。

以上、本論文は日本人サンプルを用いた関連研究によって、日本人における統合失調症発症と6番染色体短腕領域に存在する疾患感受性候補遺伝子との関連について新たな知見を加えた。民族や集団によって疾患感受性遺伝子が異なる可能性を踏まえると、これまでに日本人での検討が遅れていた候補領域の意義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。