

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 宮川 卓

本論文では、代表的な過眠症であるナルコレプシーの疾患感受性遺伝子を同定するために、ゲノムワイド関連解析及び機能解析を行い、下記の結果を得ている。

1. ゲノムワイド関連解析を行うために、本論文では大規模 SNP タイピングキット (50 万 SNP タイピング用アレイ) を用いて遺伝子型のタイピングが行われた。しかし、全ての SNP が正確にタイピングされているわけではないことが予想された。そのため、そのような不正確な SNP の情報を排除 (データクリーニング) するために、上記アレイでタイピングされた健常者群 (389 例) を二等分して擬似の関連解析を行い、その関連解析から得られた観察値と期待値を比較することにより、最適なデータクリーニング方法を探索した。その結果、BRLMM アルゴリズムの設定値 0.5、各 SNP の call rate (95% 以上)、ハーディ・ワインベルク平衡 (P 値 0.001 以上) 及びマイナーアレル頻度 (5% 又は 1% 以上) のデータクリーニング後の観察値において、期待値からの逸脱が小さく、最適なデータクリーニング方法であることが示された。
2. 日本人集団におけるナルコレプシー患者 (ケース) 222 例と健常者 (コントロール) 389 例を用いて、ナルコレプシーのゲノムワイド関連解析が行われた。タイピング後に、第 1 項で示したデータクリーニングが施行された。検定によって得られた各 SNP の P 値及び、それら SNP の周辺の遺伝子情報等を参考にし、疾患に関連し得ると予想される 30 個の新規候補 SNP が選別された。
3. それらの候補 SNP の再現性を確認するために、独立したサンプルセット (ケース 159 例、コントロール 190 例) を用いた関連解析 (Replication study) が行われ、一つの SNP (マーカー TM22.1) において再現性が確認された。ゲノムワイド関連解析における TM22.1 (T/C) の C アレルの頻度は、ケース 26%、コントロール 17% であり、ナルコレプシー患者において有意に増加していた ($P=1.4 \times 10^{-4}$; odds ratio, 1.74)。Replication study においても、C アレルの頻度はケース 24%、コントロール 14% であり、ナルコレプシー患者において有意に増加していた ($P=5.2 \times 10^{-4}$; odds ratio, 1.97)。両解析を統合した結果の P 値及び Odds ratio は 4.4×10^{-7} 及び 1.79 であった。
4. マーカー TM22.1 の周辺に存在する多型を用いた解析により、TM22.1 を含む連鎖不平衡ブロック内に存在する *Gene X* 及び *Gene Y* の二つの遺伝子が見出された。さらに、連鎖不平衡ブロック内に存在する SNP を用いたハプロタイプ解析により、TM22.1 又は

5. マーカーTM22.1 又は TM22.1 と強い連鎖不平衡にある多型が、*Gene X* 及び *Gene Y* の発現量に影響を与えるか検討された。両遺伝子の mRNA の発現量をリアルタイム RT-PCR を用いて定量し、TM22.1 の遺伝子型 (TT 及び TC) 間で比較した。その結果、TC 群で mRNA の発現量の有意な低下が確認された。

以上、本論文はナルコレプシーとの強い関連をマーカーTM22.1 に見出した。TM22.1 を含む連鎖不平衡ブロック内に、*Gene X* 及び *Gene Y* の遺伝子が存在し、TM22.1 の C アリルを保有することで、両遺伝子の mRNA の発現量が低下することが明らかにされた。本論文で見出されたナルコレプシーの疾患感受性遺伝子 (*Gene X* 及び *Gene Y*) は、ナルコレプシー治療薬の開発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。