

審査の結果の要旨

氏名 河村 代志也

本研究は日本人のパニック障害の発症において重要な役割を演じていると考えられる疾患感受性遺伝子を探索するため、高集積マイクロアレイを用いて、imputation法による一塩基多型 (SNP) の全ゲノム関連解析と、SNPの全ゲノムメタ解析を行い、また、過去にパニック障害で報告例のないコピー数多型 (CNV) の全ゲノム関連解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. Genome-wide combined imputation and association analysisの結果、 $P < 10^{-4}$ の範囲に43 SNPsを見出した。このうち、 $P < \times 10^{-5}$ を満した4つのSNP(部位; P値) rs6693836(1q25.3; $P = 9.0 \times 10^{-6}$), rs11118918(1q32.2; $P = 5.7 \times 10^{-7}$), rs17116165(5q33.2; $P = 9.7 \times 10^{-6}$), rs6033574(20p12.1; $P = 2.5 \times 10^{-6}$)を候補SNPとみなした。候補SNPが位置する遺伝子または近傍にある遺伝子として、*CD34* (hematopoietic progenitor cell antigen CD34), *SAP30L* (SAP30-like) および*SPTLC3* (serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 3)を見出した。これらをパニック障害の感受性遺伝子の候補とみなした。
2. 合併症のない対象に限定したサブグループ解析による genome-wide combined imputation and association analysisの結果からは、 $P < 10^{-4}$ の範囲に22 SNPsを見出した。このうち、上記以外の一つの候補SNP (rs3906652 (5q32; $P = 2.0 \times 10^{-7}$))を見出した。このSNPが位置する*PPP2R2B* (protein phosphatase 2 (formerly 2A), regulatory subunit B, beta isoform)を、パニック障害の感受性遺伝子の候補に、参考として挙げた。
3. CNVの全ゲノム関連解析の結果、global burden analysisによって、rare CNVはパニック障害患者群全体に有意な負荷を与えていないことが判明した。一方、common CNVに対する全ゲノム関連解析によって、パニック障害の感受性遺伝子の候補として*ZNF541* (zinc finger protein 541)を見出した。

以上、本論文はパニック障害において、マイクロアレイによるSNPとCNVの全ゲノム関連解析を行った結果から、パニック障害の発症に関わる疾患感受性遺伝子を明らかにしようと試みた。本研究はこれまで報告されていない候補遺伝子を見出すことをとおして、パニック障害の発症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。