

論文の内容の要旨

論文題目 トウレット症候群の **De novo** 変異の探索

氏名 江里口陽介

【研究の背景】 トウレット症候群は、音声チックと運動チックを症状とし、主に児童思春期に発症する神経発達障害である。患者の生活の質を大きく損なうが、心理学的介入や薬物治療の効果は限定的である。

家族・疫学研究から、トウレット症候群の発症には妊娠中・新生児期の環境要因と遺伝的要因があり、中でも遺伝的要因が非常に強く寄与していることが示されてきた。疾患関連遺伝子として **Common variant** が探索されてきたが、疾患としての異種性が高いことに加え、神経伝達受容体関連遺伝子の探索では一貫性のある結果が示されず、全ゲノム関連解析でも有意差は見いだされず、限界を迎えている。その一方で次世代シーケンサーの登場以降は、**effect size** の大きな **rare variant** が探索されるようになったが、いまだ十分になされているとは言えない状況である。

トウレット症候群の孤発例には、**De novo** 変異により発症したと考えられる場合がある。また他の発達障害の研究から、トウレット症候群の孤発例には重症患者が多い可能性が示唆されるため、孤発例の **De novo** 変異の同定により、重症患者の病態解明に寄与しうると考えられる。

【目的】 トウレット症候群の孤発例と家族歴がある患者の、チック・強迫症状の重症度を比較し、トウレット症候群の孤発例から、**De novo** 変異を候補遺伝子として探索することの意義を検討した上で、エクソームシーケンスを用いて孤発例の **De novo** 変異を同定し、変異遺伝子の機能を調査し、トウレット症候群発症と関連の深い遺伝子の同定を試みる。

※今後 1 年以内に学術雑誌に本論文の内容を投稿予定のため、詳細は不記載。