

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 稲井 彩

本研究は日本人集団においてトゥレット障害 (Tourette's disorder) の感受性遺伝子を検討したものであり、下記の結果を得ている。

研究 1: 日本人集団における *SLITRK1* のトゥレット障害感受性遺伝子としての役割の検討

日本人トゥレット障害患者 92 名を対象に次世代シーケンサーを用いて *SLITRK1* のターゲットリシーケンスを行った。白人集団で検討されてきた var321・varCDf を含む *SLITRK1* の rare variant を探索し、次いで SNP を利用した関連研究によって *SLITRK1* とトゥレット障害の関連について検討した。日本人トゥレット障害患者において varCDf も var321 も新規の非同義置換もなかった。一方、患者群と健常対照群との間で rs9546538、rs9531520、rs9593835 から成るハプロタイプの分布に有意差が見られたことから、トゥレット障害の病因における *SLITRK1* の感受性遺伝子としての役割を示唆する先行研究と矛盾しなかった。従って、トゥレット障害の病因には *SLITRK1* が関連する可能性が部分的に支持された。

研究 2: 日本人集団におけるトゥレット障害感受性遺伝子の探索

ゲノムワイドアプローチによる疾患関連遺伝子の同定を試み、日本人トゥレット障害患者 67 名を対象に全エクソーム解析を行った。Integrative Japanese Genome Variation Database (Aug. 29, 2014)を対照データとして関連解析を行い、ゲノムワイドに有意差がある *RBM19* 上の rs10850256 を抽出した。しかし、新規に集められる限りのトゥレット障害患者 27 名と健常対照者 362 名での確認実験ではこの結果を再現できなかった。独立サンプルでの検証を行うにはサンプルサイズが小さく、今後さらなるリクルートによりサンプル数を増やして確認実験を行う必要がある。

以上、本論文は、日本人集団で *SLITRK1* の感受性遺伝子としての役割を示し、ゲノムワイドアプローチによる疾患関連遺伝子の同定により *RBM19* が関連している可能性を示した。日本人集団においてトゥレット障害の感受性遺伝子を検討した研究はこれまでになく、日本人集団を対象として既存の候補遺伝子についての追試や、新規候補遺伝子の探索を行うことはトゥレット障害の病態解明という点で極めて重要であり、学位の授与に値するものと考えられる。