

審査の結果の要旨

氏名 片岡 宗子

本研究は、二大精神病のひとつといわれている双極性障害においてその遺伝的原因を探るべく、両親には存在せず患者にのみ現れた変異であるデノボ変異に注目し、その存在を探索したものであり、下記の結果を得ている。

1. 双極性障害トリオ家系において、両親およびその子（患者）のエクソーム解析を行い、計 71 箇所（42 家系）のデノボ点変異を同定した。一人あたりの平均デノボ SNV の個数は 0.89 個であり、既報の自閉症スペクトラムや非罹患同胞、統合失調症のデータと一致する結果であった。
2. デノボ SNV の数と被験者年齢の相関を解析したところ、アミノ酸置換を伴うデノボ変異を持つ患者の発症年齢は有意に低かった。一方で、患者の出生時の母親の年齢とデノボ変異の個数、父親の年齢とデノボ変異の個数には有意な相関は認めなかった。
3. 71 箇所のデノボ点変異の存在する遺伝子を GO 解析し、カルシウムイオン関連パスウェイの GO タームのエンリッチメントを認め、先行研究のカルシウムイオンと疾患の関連を支持した。
4. エクソームデータにて計 1 か所（1 家系）のデノボコピー数変異：CNV（- 0.2 Mbp の欠失）が抽出され、この CNV は 3q29 領域に存在し、CGH アレイにより実験的にも確認された。3q29 内領域は双極性障害関連と関連も報告されている。

以上、本研究（79 トリオのエクソーム解析）は、双極性障害としては世界初の試みであり、双極性障害においてもデノボ変異が存在するということを明らかにした。また、本研究によって収集した双極性障害トリオ家系のコホートは日本では他に類をみず、世界的にも希少価値が高い。そして、本研究により精神疾患においても唾液サンプルによるエクソーム解析が問題なく行えることが証明された。よって、本研究は精神疾患の遺伝子基盤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。