

論文審査の結果の要旨

氏名 的場 奈々

本論文は、双極性障害のトリオ家系（孤発例）のエクソーム解析により、*de novo* 変異あるいは非罹患者の両親がもつ稀な変異と双極性障害の関連性について検討したものである。

双極性障害は、躁エピソード・うつエピソードを繰り返す精神疾患で、日本での有病率は1%程度とされている。一卵性・二卵性双生児を対象とした研究等から、双極性障害の発症リスクに遺伝的要因が関与することが示唆されているが、ロバストに遺伝背景を説明できるような因子は同定されていない。

近年、次世代シーケンサの活用により、遺伝的背景を共有しているとされる統合失調症などの精神疾患において *de novo* 点変異が疾患のリスク因子になる可能性が示されてきた。一方で、双極性障害に関しては *de novo* CNV の研究報告例はあるものの、*de novo* 点変異については研究されていない。

このような背景から、申請者は双極性障害における *de novo* 点変異の頻度やその特性を評価するため、双極性障害患者とその両親による協力のもと、特に両親が非罹患者である家系を対象としたエクソーム解析を行った。また、双極性障害が複数の遺伝的要因の蓄積により発症する疾患であるという仮説のもと、非罹患者の両親がもつ稀な変異の伝達パターンと疾患の関わりについて検討した。

まず、解析した双極性障害トリオ 79 家系（双極 I 型 56 名、II 型 23 名）において、タンパク質配列に変化をもたらすような (PA) タイプ 56 個、機能喪失 (LoF) 型 9 個を含む 71 個の *de novo* 点変異を同定した（第 3 章 2 節）。

これら PA 型や LoF 型の *de novo* 変異が自閉症や統合失調症の患者で多く見られることが報告されていることから、双極性障害患者での保有率を検討したところ、同様の傾向がみられた（第 3 章 5 節）。

さらに、双極スペクトラムに分類され気分エピソードと精神病症状の両方を呈する疾患である統合失調感情障害型の患者で同定された *de novo* 点変異のリストを既報論文より入手し、統合解析を行ったところ、特に重症型の双極 I 型患者 ($N=56$) と統合失調感情障害患者 ($N=64$) の群 (total $N=120$) で認める PA 型の *de novo* 変異が健常対照群と比較して有意に多いことを示した（第 3 章 5 節）。

また、これらの PA 型の *de novo* 変異は、“GO:0005509 calcium ion binding” を含む 7 つの GO ターム上の遺伝子に多く含まれることを健常対照群との比較で示した（第 3 章

6 節)。

非罹患の両親がもつ稀な変異の子への伝達パターンについての検討では、これまでの知見と先の *de novo* 変異がカルシウム結合に関わる遺伝子常によく見られたことに注目して、カルシウムイオンに関わる遺伝子上の変異に着目した GO 解析を行った。

その結果、双極 II 型患者の非罹患の両親がもつカルシウムイオンに関わる遺伝子上の PA 型の稀な変異が子 (患者) に過剰伝達していることを示した (第 3 章 6, 7 節)。

以上の通り、本論文では、双極スペクトラム障害 (特に重症型の双極 I 型および統合失調感情障害) の疾患リスクに PA 型の *de novo* 変異が寄与しており、それらの *de novo* 変異をもつ遺伝子や双極 II 型患者の非罹患の両親がもつ稀な変異のみられる遺伝子がカルシウムに関わる遺伝子上に多いということを明らかにし、双極性障害の遺伝学的研究や病態理解を進めていく上で重要な知見を示している。

なお、本論文は精神科医との共同研究であるが、シークエンス以降のデータ処理および解析は論文提出者である的場氏が主体的に行ったもので、寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (医科学) の学位を授与するに相当すると認める。

以上 1515 字