

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 杉本（嶋多）美穂子

本研究はパニック症の遺伝要因ならびに、エピジェネティックな要因を探索し、その発症機序を明らかにするため、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) のデータを用いたパスウェイ解析を中心としたゲノム研究、並びに DNA メチル化に着目したエピゲノム研究を実施し、下記の結果を得ている。

1. GWAS データを用いたパスウェイ解析を、アルゴリズムの異なる複数の手法で実施した結果、全ての解析に共通して免疫系パスウェイのパニック症への関連が示唆され、それらの関連にヒト白血球抗原 (*HLA*) が寄与していることが示された。
2. GWAS データの *HLA* 領域の結果を再検討した結果から、*HLA-B*、*-DRB1*に着目し、タイピングを実施し、各アレルの頻度を患者・健常者間で比較したところ、*HLA-DRB1*13:02* が患者群で多重検定の補正後も有意に頻度が高くなっているという結果を得た ($P=2.50 \times 10^{-4}$, odds ratio (OR) = 1.54)。
3. *HLA-DRB1*13:02* の有無で GWAS データを分けた層別解析を実施したところ、*HLA-DRB1*13:02* を持たない群の解析において、*MCPH1* 内の 1 つの SNP rs2911968 がゲノムワイド有意な関連を示した ($P=4.23 \times 10^{-8}$, OR = 1.61)。また、ヨーロッパ系集団においてパニック症への関連が示唆されている遺伝子、*TMEM132D* 内の複数の SNP が日本人においても関連する傾向を示した ($P=3.88 \times 10^{-6}$; OR = 1.51)。
4. メチル化アレイ (Infinium® Human Methylation 450K BeadChip) を用いて、パニック症患者 (N = 46) と年齢・性別の分布を合わせた健常者 (N = 46) の末梢血から抽出した DNA を用いてゲノム全域に渡るメチル化状態を測定した。各サイトにおけるメチル化率の平均値を患者・健常者間で比較することにより、エピゲノムワイド関連解析 (EWAS) を実施したところ、メチル化率の差が 20%以上となるサイトは検出されなかった。しかしながら、false discovery rate を 5%とした際に有意な 42 のサイトが見つかった。これらの有意なサイトにアノテーションされる遺伝子を用いたパスウェイ解析では、「リンパ球の活性化の制御」や「細胞遊走や細胞の運動性」に関わるパスウェイを含む 16 のパスウェイがパニック症に関連を示した。
5. メチル化のデータを用いて推定した白血球細胞のサブセットの構成比率を、患者・健常者間で比較を実施したところ、患者群で有意に CD4⁺T 細胞の比率が高く、顆粒球の比率が低いという結果が得られた。

以上、本論文はゲノム・エピゲノム双方の観点から、パニック症に免疫系が関連している可能性があることを明らかにした。近年精神疾患と免疫系の関連は徐々に注目され始めているが、本研究はパニック症においてはじめて、免疫系や *HLA*、また免疫系に関わる遺伝子周辺のメチル化

が疾患と関連している可能性があることを報告するものである。この成果は今後のパニック症研究に貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。