

審査の結果の要旨

氏名 山崎 茉莉亜

本論文では、ナルコレプシーの遺伝率や類縁疾患である真性過眠症候群（EHS）との遺伝要因の共有の割合を有意に推定した。さらに、頻度が小さくサイズの大きなコピー数変異（CNV）を対象に疾患感受性遺伝子の探索を行い、下記の結果を得ている。

1. ナルコレプシー患者（ケース）393 例、*HLA-DQB1*06:02* を持つ EHS 患者 38 例、*HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS 患者（ケース）119 例、健常者（コントロール）1,582 例、パニック障害患者（ネガティブコントロール）376 例、自閉症患者（ネガティブコントロール）213 例、統合失調症患者（ネガティブコントロール）56 名を用いて、ナルコレプシーの遺伝率や類縁疾患である EHS との遺伝要因の共有の割合の推定を行った。その結果、ナルコレプシーの遺伝率は 58.1% ($P_{HLA-DQB1*06:02} = 2.30 \times 10^{-48}$, $P_{others} = 6.73 \times 10^{-2}$) と示された。このうちナルコレプシーの主要な感受性要因である *HLA-DQB1*06:02* の影響を除くと、ナルコレプシーの遺伝率は 1.3% ($P_{others} = 2.43 \times 10^{-2}$) と示された。これまで、ナルコレプシーの感受性遺伝子として報告されている、*CPT1B*, *TRA@*, *P2RY11* では、ナルコレプシーの疾患の発症の 0.8% が説明される ($P_{others} = 9.74 \times 10^{-2}$)。残されたナルコレプシーの遺伝要因の探索のためには、42,000 人にのぼるナルコレプシー患者が必要と試算された。
2. ナルコレプシーと類縁疾患である EHS との共通の遺伝要因の割合を推定した結果、*HLA-DQB1*06:02* を持つ EHS の疾患の発症のうち、40.4% がナルコレプシーの遺伝要因で説明された ($P_{HLA-DQB1*06:02} = 7.02 \times 10^{-14}$, $P_{others} = 1.34 \times 10^{-1}$)。一方で、*HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS はナルコレプシーの遺伝要因で疾患の発症を有意に説明されなかった (0.4%, $P_{others} = 3.06 \times 10^{-1}$)。*HLA-DQB1*06:02* の影響を除いた場合でも *HLA-DQB1*06:02* を持つ EHS は *HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS より多くナルコレプシーの遺伝要因を保有していることが示された (1.4%, $P_{others} = 1.56 \times 10^{-1}$)。
3. ナルコレプシー患者（ケース）327 例、健常者（コントロール）459 例を用いて、頻度が小さくサイズの大きな CNV を対象に疾患感受性遺伝子の探索を行った。その結果、頻度が小さくサイズの大きな CNV (frequency $\leq 1\%$, size ≥ 100 kb) が全体でナルコレプシーの疾患の発症に影響していることを見出した (case-control ratio of CNV

count = 1.54, $P = 5.00 \times 10^{-4}$)。同様に、*HLA-DQB1*06:02* を持つ EHS 患者 33 例を用い、頻度が小さくサイズの大きな CNV が全体で *HLA-DQB1*06:02* を持つ EHS の疾患の発症に影響していることを示した (case-control ratio of CNV count = 1.46, $P = 3.24 \times 10^{-2}$)。*HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS 患者 104 例においても、頻度が小さくサイズの大きな CNV が全体で *HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS の疾患の発症に影響していることを示した (case-control ratio of CNV count = 1.43, $P = 2.17 \times 10^{-3}$)。

4. 領域ごとに頻度が小さくサイズの大きな CNV (frequency $\leq 1\%$, size ≥ 30 kb) が疾患の発症に影響を与えていないかを探索した結果、*PARK2* 遺伝子領域がナルコレプシー患者において疾患と有意な関連を示した ($P = 3.07 \times 10^{-2}$)。ナルコレプシー患者の内 4 例がこの領域に CNV を持つ一方で、健常者ではこの領域に CNV をもつ検体はいなかった。さらに、*HLA-DQB1*06:02* を持たない EHS 患者 2 例がこの領域に頻度が小さくサイズの大きな CNV を保有し、疾患と有意な関連を示した ($P = 2.91 \times 10^{-2}$)。
5. 頻度が小さくサイズの大きな CNV が全体でどのようなパスウェイに影響を与えているかを探索した結果、これらの CNV は “immune response” acetyltransferase activity “ cell cycle regulation ” regulation of cell development “のパスウェイに影響を与えていることが示された。

以上、本論文はナルコレプシーの遺伝率や類縁疾患である真性過眠症候群 (EHS) との遺伝要因の共有の割合を有意に推定した。さらに、疾患の発症に頻度が小さくサイズの大きな CNV の睡眠障害の発症に関連していることを見出した。これらの成果は、今後の睡眠障害の研究への指針や発症機序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。