

氏名 金子尚史
 学位 博士 (医学)
 学位記番号 新大院博(医)第1186号
 学位授与の日付 平成17年 3月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 博士論文名 Transmission disequilibrium test and haplotype analysis of the *NOTCH4* gene in Japanese patients with schizophrenia
 (統合失調症の日本人罹患者における *NOTCH4* 遺伝子の伝達不平衡テストおよびハプロタイプ解析)

論文審査委員 主査 教授 木南 凌
 副査 教授 染矢俊幸
 副査 教授 西澤正豊

博士論文の要旨

統合失調症は幻覚、妄想、感情表出や対人関係の異常をきたす若年発症の慢性の精神疾患であり、多くの国では一般人口の約1%に発症するといわれている。家族研究、双生児研究、養子研究などの遺伝疫学的研究から、統合失調症の発症には遺伝的要因が重要な役割を果たしていると考えられ、数種類の遺伝子と環境的な要因が関与する複雑遺伝疾患が想定されている。今回、統合失調症の感受性遺伝子の解明のため、以前に英国人を対象とした連鎖不平衡解析で統合失調症との強い関連が報告された *NOTCH4* 遺伝子について、日本人を対象として解析を行った。*NOTCH4* 遺伝子は、統合失調症において連鎖の可能性が報告されている染色体 6p21.3 に位置し、NOTCH シグナル伝達系は神経細胞の分化の調節など神経系に対する重要な役割を果たしているため、*NOTCH4* 遺伝子は統合失調症の有力な感受性候補遺伝子と考えられる。本研究では、*NOTCH4* 遺伝子の5'末端に隣接する2つの1塩基置換多型 (SNP1, SNP2) と5'末端の近傍に位置する (TAA) 繰り返し配列多型、exon 1 に位置する (CTG) 繰り返し配列多型および intron 17 に位置する (TTAT) 繰り返し配列多型の3つのマイクロサテライトマーカーを用い、235人の統合失調症患者と同数の健常対照者を対象とした患者-対照研究、78組の統合失調症患者とその両親のトリオを対象とした伝達不平衡テストを行い、あわせてハプロタイプ解析を行った。患者-対照研究では、(CTG) 繰り返し配列多型において、患者群と対照群との間にアレル頻度の有意な差 ($P=0.012$) が見られた。しかし、5つの多型を同時に検定していることから、多重検定における補正を行った後ではその差は有意 ($P<0.01$) ではなかった。他の4つの多型において患者群と対照群のアレル頻度の差は見られなかった。また、すべての多型において遺伝子型の頻度の差は見られなかった。ハプロタイプ解析では、SNP2 と (CTG) 繰り返

し配列のハプロタイプにおいて、患者群と対照群の間に若干の有意差 (empiric $P=0.028$) が見られた。伝達不平衡テストでは、(TTAT) 繰り返し配列多型において、多重検定の補正前に両親から罹患した子供への伝達の有意な偏り (アレル; $P=0.24$ 、遺伝子型; $P=0.012$) が見られたが、多重検定の補正後には有意ではなかった。他の 4 つの多型においてはアレルの伝達の偏りは見られなかった。伝達不平衡テストにおけるハプロタイプ解析では、伝達の偏りは見られなかった。*NOTCH4* 遺伝子については、連鎖不平衡解析で統合失調症との強い関連が報告されたのち、日本人を対象としたものを含むいくつかの追試が行われている。それらはいずれも否定的な報告であったが、それらの多くは一番強い関連が見られた (CTG) 繰り返し配列多型のみを対象としていた。今回われわれは、*NOTCH4* 遺伝子の領域に約 20.8kb に渡って分布する 5 つの多型を対象にして解析を行い、合わせてハプロタイプ解析を行った。また、伝達不平衡テストでは、両親の持つアレルのうち、患者に伝えられなかったアレルを対照として、患者に伝わったアレルの頻度の差を見るものであり、集団の階層化などの問題を解決することができる。このため、伝達不平衡テストも行った。患者-対照研究および伝達不平衡テストと両者のハプロタイプ解析では、多重検定の補正前では、統合失調症と *NOTCH4* 遺伝子領域の多型との間にいくつか弱い関連が見られたが、補正を行った後ではその関連は有意とはいえなかった。この結果から、*NOTCH4* 遺伝子自体は、統合失調症の発症脆弱性と関連がないと考えられた。

審査結果の要旨

統合失調症は幻覚、妄想、感情表出や対人関係の異常をきたす若年発症の慢性精神疾患であり、多くの国で一般人口の約 1% に発症する。申請者らは統合失調症の発症に関連する遺伝的要因の探索を行い、報告している。

注目した遺伝子は染色体 6p21.3 に位置する *NOTCH4* であり、以前に英国人を対象とした連鎖不平衡解析で統合失調症との強い関連が報告されていたことによる。そこで、日本人 235 人の統合失調症患者と同数の健常対照者を対象とし、5 つの多型マーカー座を用い、連鎖不平衡解析を行っている。そのマーカー座は、*NOTCH4* 遺伝子の 5'末端に隣接する 2 つの 1塩基置換多型 (SNP 1, SNP 2)、5'末端の近傍に位置する (TAA) 繰り返し配列多型、exon 1 に位置する (CTG) 繰り返し配列多型および intron 17 に位置する (TTAT) 繰り返し配列多型である。連鎖不平衡解析の欠点を補うために、伝達不平衡テストも同時に行っている。その結果、上述の英国人を対象とした連鎖不平衡解析の結果を支持できるものではない、との報告に至っている。精力的に遺伝解析を行い、前述の成果を得た点に、博士論文としての価値を認める。