

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 586 号	学位申請者	梅原 ひろみ
審査委員	主査	高嶋 博	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	浅川 明弘	副査 武田 泰生
	副査	橋口 昭大	副査 崎山 佑介

**Positional cloning and comprehensive mutation analysis of a Japanese family with lithium-responsive bipolar disorder identifies a novel *DOCK5* mutation**

(リチウム反応性双極性感情障害多発日本人家系におけるポジショナルクローニング法と包括的変異解析による *DOCK5* 遺伝子変異の同定)

双極性障害は、気分の高揚、エネルギーと活動性の増大を示す相（躁病または軽躁病相）と、気分の低下、エネルギーと活動性の減少を示す相（うつ病相）を繰り返す疾患である。分子遺伝学的研究により、双極性障害は遺伝因子と環境因子の両者が関与する多因子性の複雑な疾患であることが示されているが、その病因ははまだ解明されていない。双極性障害を包含する双極スペクトラム障害の遺伝率は0.71と高い遺伝性が示唆され、多くの遺伝子連鎖解析やゲノムワイド相関研究が行われ、いくつかの候補遺伝子が同定されているが、双極性障害との機能的な関連性については、まだほとんど解明されていない。今回学位申請者は、双極性障害の関連遺伝子を同定するため炭酸リチウム反応性I型双極性障害および反復性うつ病性障害多発日本人家系において遺伝子連鎖解析に加え全エクソーム解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行なった。

本研究では以下の結果が得られた。

1. Genome-Wide Linkage 解析によって絞り込みを行い、8番染色体短腕と10番染色体長腕においてLOD値2.0以上の領域が得られた。
2. 候補領域内の全エクソーム解析を行ったところ、10番染色体長腕領域には候補となり得る変異は存在しなかった。マイクロサテライトマーカーやSNPマーカーを用いた詳細なマッピングを行い、最終的に8番染色体短腕に存在するSNP rs10503492 から rs1474386 までの約30Mbを候補領域とし、候補領域内の全エクソーム解析、サンガー法による遺伝子配列解析およびコピー数変異も含めた解析を行った。その結果、LODスコアが最も高い領域に位置する *DOCK5* 遺伝子上に非常に稀で家系内の罹患者に共分離する c.3170A>G (p.E1057G) 変異を同定した。In silico tools を用いた変異の評価では複数の tools で異常性を示した。
3. *DOCK5* の発現変化と自殺関連行動との関連の報告がある。*DOCK5* とドメイン構造や機能が類似した *DOCK* ファミリータンパクと神経変性疾患や神経精神疾患との関連を示唆する報告も散見される。また *DOCK5* は肥満細胞内で炭酸リチウム作用点の候補分子と考えられている *GSK3β* の制御に必要なタンパク質であることが報告されている。これらから、炭酸リチウムに良好な治療反応性を示す双極性障害家系と *DOCK5* c.3170A>G (p.E1057G) の変異が機能的にも病態に関連していることが示唆された。今後更なる機能解析が必要と思われた。

本研究は、*DOCK5* 遺伝子上の稀な変異が双極性障害の病因関連遺伝子となる可能性を示したものであり、学術的に学位論文として十分な価値を有するものと判定した。