

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1663 号

Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of *COMT* with Japanese patients with schizophrenia

(日本人統合失調症における *COMT* 遺伝子内プロモータ領域と翻訳領域のコピー数多型との関連性)

東山 涼子 (ひがしやま りょうこ)

博士 (医学)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、*COMT* 遺伝子と日本人統合失調症患者との遺伝的リスクを明らかにし、統合失調症発症の遺伝的メカニズムについて検討した。

統合失調症のドーパミン仮説はその病態として長く支持されており、カテコールアミンのメチル化酵素である catechol-O-methyltransferase (*COMT*) は統合失調症にとって最も関心の高い遺伝子であり、*COMT* 遺伝子と統合失調症の関連性を示唆する複数の論文がある。本論文では common disease common variant 仮説に基づいて SNPs と、common disease rare variant 仮説に基づき CNVs を同時に解析することにより、同遺伝子の日本人統合失調症患者との関連性を調査した。

Intronic SNPs の rs165774、プロモーター領域の CNV6、エクソン領域の CNV8、CNV9 では統合失調症との関連性が示された。rs165774 は、統合失調症との関連が示唆される CNV8、CNV9 に近接しており、SNP そのものの影響より、これら近傍の CNVs が影響を与えている可能性が考えられ、プロモーター領域、エクソン領域における small CNV の組み合わせは転写、アミノ酸構造に SNPs よりも強く影響を与えていると考えられた。

以上のことから、large and rare CNVs のみでなく、*COMT* 遺伝子における低頻度 CNV、特に 30kb 未満の比較的小さな CNV の組み合わせも統合失調症の遺伝的リスクとなる可能性が示唆された。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。