

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 大谷 恭平  |
| 授与した学位  | 博士   |
| 専攻分野の名称 | 医学   |
| 学位授与番号  | 博甲第 3075 号   |
| 学位授与の日付 | 平成18年3月24日   |
| 学位授与の要件 | 医歯学総合研究科生体制御科学<br>(学位規則第4条第1項該当)   |
| 学位論文題目  | The GABA type A receptor $\alpha 5$ subunit gene is associated with bipolar I disorder<br>(GABA-A受容体 $\alpha 5$ サブユニット遺伝子は双極I型障害と関係する) |
| 論文審査委員  | 教授 阿部 康二 教授 小川 紀雄 助教授 森 秀治   |

#### 学位論文内容の要旨

抑制性神経伝達物質である GABA は他の神経伝達物質に作用し、GABA 障害は双極性障害との関連性が示唆されている。本研究では、GABA-A 受容体のサブユニットの1つである GABRA5 遺伝子上や近傍に位置する SNP (-754C>T, IVS1-21G>A, IVS2-26T>A, \*302C>T) と 3'-flanking 領域上の(CA)<sub>n</sub> 多型において双極性障害患者と健常対照者間でケースコントロール関連解析を行った。\*302C>T は多型を認めなかった。-754C>T, IVS2-26T>A, (CA)<sub>n</sub> において有意差を認めなかったが、IVS1-21G>A は双極 I 型障害と有意な関連を認めた。また IVS1-21G>A と IVS2-26T>A 間は連鎖不平衡にあり、ハプロタイプ関連解析において IVS1-21A/IVS2-26T ハプロタイプは患者群で有意に少なく (p=0.039)、双極 I 型障害の発症防御因子であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は脳内の抑制性神経伝達物質である GABA について、その受容体サブユニットの1つである GABRA5 遺伝子やその近傍に位置する SNP (-754C>T, IVS1-21G>A, IVS2-26T>A, \*302C>T) と 3' flanking 領域上の (CA)<sub>n</sub> 遺伝子多型において双極性障害患者と健常対照者間で遺伝子関連解析を行ったものである。その結果\*302C>T では遺伝的多型を認めず、-754C>T, IVS2-26T>A, (CA)<sub>n</sub> においても有意差を認めなかったが、IVS1-21G>A は双極性障害 I 型と有意な関連を認めた。また IVS1-21G>A と IVS2-26T>A 間は連鎖不平衡にあり、ハプロタイプ関連解析において IVS1-21A/IVS2-26T ハプロタイプは患者群で有意に少なく、双極性障害 I 型の発症に関して抑制的因子であることが示唆された。本研究により抑制性神経伝達物質 GABA 受容体の GABRA5 遺伝子の多型が一部日本人において発症に関連していることが示された。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。