

氏名(本籍)	こがみのり (佐賀県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第4796号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	エピジェネティックな機構に関わる統合失調症疾患感受性遺伝子の探索		
主査	筑波大学教授	博士(医学)	朝田 隆
副査	筑波大学教授	医学博士	松崎 一葉
副査	筑波大学講師	博士(医学)	加野 准子
副査	筑波大学講師	博士(理学)	榎 和子

論文の内容の要旨

目的

統合失調症 (SCZ と以下では略す) はありふれた疾患でありながら, その病因は解明されておらず, 根治療法の手がかりもつかめていない現状にある。多くの遺伝子的研究がなされてきたものの, 決め手となる知見に欠けている。

そこで新たな研究の方向性を模索すべく, 「少数のジェネティックな変異が多くの遺伝子の発現に影響を与えて SCZ 発症に関与する」という仮説に立って新たな遺伝子研究を試みたのが本研究である。本研究報告は3つの部分から構成される。

対象と方法

1) 全ゲノム関連解析 (GWAS) による SCZ に関わるエピジェネティックな遺伝子発現機構に関与する SCZ 関連遺伝子の同定

100名のSCZ患者のサンプルから100,000箇所のSNPについて遺伝子型を網羅的に解析した。この結果をもとにSCZ患者1,920名と非SCZ患者1,920名のゲノミックDNAを用いて相関解析を行った。

2) 全遺伝子の転写量プロファイリングによる細胞間での遺伝子転写量の差の検出とSCZ死後脳での発現変化との対比

SMARCA2遺伝子の多型性と機能変化との関連を解析するために, 細胞レベルの発現実験を行った。RNAi導入細胞及びそのコントロール, SMARCA2遺伝子過剰発現及びそのコントロールの培養細胞からのtotal RNAを用いた。Illumina expression assay (Human-6v2) によりヒト全遺伝子を対象にした遺伝子発現プロファイリングをみた。そして発現抑制, 過剰発現細胞の各々のコントロールとの転写量の相対比による比較を行った。

3) SCZ様症状を誘導したマウスの脳, 抗精神病薬を投与したマウスの脳における *Smarca2* 遺伝子の転写量変化

メタンフェタミン (2mg/kg), MK801 (0.5m/kg) 及びコントロールとして生理食塩水を12日間毎日投与 (慢性投与) したマウスと1回のみ投与 (急性投与) したマウスの脳組織, またハロペリドール (1mg/kg), オ

ランザピン (1.25mg/kg) 及びコントロールとして生理食塩水を7週間毎日投与したマウスの脳組織における *Smarca2* 遺伝子の転写量を TaqMan® Expression Assay により分析した。

結果

GWASの結果、SCZ発症に関連が認められるSNPが存在し、*SMARCA2* 遺伝子がエピジェネティックな機能に関わる候補遺伝子として得られた。

SCZ発症への関連が示唆されるSNPのひとつはアミノ酸変異を伴っており、*SMARCA2*の機能の変化が統合失調症と関連する可能性が考えられた。そこで*SMARCA2*に存在するグルタミンリピートの多型性とSCZ発症との関連を検討したが、関連性は認められなかった。

培養細胞を用いた実験の結果から*SMARCA2*の変異体(E1546)は核移行不全が見られ、*SMARCA2*は機能不全に至っていると推測された。

次にスタンレーのSCZの死後脳遺伝子発現解析の集計で有意差のあった遺伝子との比較から、死後脳前頭前野の*SMARCA2*遺伝子の発現を調べた。しかし転写量変化とSCZ発症との関連は認められなかった。そしてSCZ死後脳で発現変化が認められた遺伝子は細胞実験で*SMARCA2*の発現抑制による遺伝子発現の変化と一致している遺伝子が有意に多いことが明らかになった。

マウスを用いた薬物に対する*Smarca2*遺伝子の転写量変化の解析結果から*Smarca2*遺伝子発現はドーパミン過剰状態、NMDA型グルタミン酸受容体の抑制で低下し、また抗精神病薬の投与により発現が増加していた。したがって*Smarca2*遺伝子はSCZの病態により発現が変化する遺伝子であると考えられた。

考察

以上をまとめると、GWASによりスクリーニングされた関連遺伝子のうち、*SMARCA2*遺伝子がエピジェネティックな機能を通して複数の遺伝子の発現に影響する遺伝子として同定された。またSCZ死後脳で遺伝子発現が変化している遺伝子は*SMARCA2*の発現抑制による転写量変化と有意に相関していた。さらにマウスによるSCZモデルでは*Smarca2*遺伝子発現は低下し、治療薬により亢進していた。*SMARCA2*がSCZの病態に関わっている分子と推測された。

以上から、*SMARCA2*は統合失調症の病態で見られる多くの遺伝子の発現に影響を与える鍵分子の1つと考察している。

審査の結果の要旨

多くの日本人患者における遺伝子検討から得られた以上の研究成果は、これまで原因不明の難治疾患とされたSCZについて、その病態解明に一步前進をもたらす有用な手がかりを与える点できわめて優れたものである。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。