

氏名	栗田 一輝		
学位の種類	博 士 (理学)		
学位記番号	博 甲 第 7908 号		
学位授与年月日	平成 28年 7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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Molecular Genetic Analysis of a Schizophrenia Risk Gene, <i>Disrupted-in-Schizophrenia 1</i> , in <i>Drosophila melanogaster</i> (ショウジョウバエを用いた統合失調症リスク遺伝子 <i>Disrupted-in-Schizophrenia 1</i> の分子遺伝学的解析)		
主査	筑波大学教授	理学博士	古久保 - 徳永 克男
副査	筑波大学教授	医学博士	中谷 敬
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	澤村 京一
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	丹羽 隆介

論 文 の 要 旨

DISC1 (*Disrupted-In-Schizophrenia 1*)は、統合失調症、双極性障害、精神遅滞など幅広い精神異常を頻発するスコットランドの家系から発見された遺伝子であり、さまざまな精神疾患リスク遺伝子の中でも、病態形成機構の解析において最も重要なリスク遺伝子の1つである。*DISC1* は生体内で多数のタンパク質と相互作用することで神経細胞の増殖や移動、樹状突起や軸索末端分岐、さらにシナプス可塑性の制御に関与することが示唆されている。しかしながら、*DISC1* が疾患および正常な脳の神経回路形成過程において、他のリスク遺伝子とどのように相互作用しているかは不明な点が多く残されている。モデル動物として知られるショウジョウバエには、脊椎動物における基本的な神経伝達物質や神経発生メカニズムが保存されており、単一遺伝子の解析のみならず、様々な遺伝子間の相互作用解析にきわめて有効なモデルである。著者は、*DISC1* 遺伝子のシナプス形成過程における機能解析を目的に、ショウジョウバエ神経筋接合部をモデルとして、シナプス形成における*DISC1*と精神疾患リスク遺伝子との遺伝学的相互作用を解析した。その結果、*DISC1* が*dysbindin*、*FMRI*などの精神疾患リスク遺伝子と相互作用することを明らかにした。

著者は、シナプス形成過程における*DISC1* 遺伝子と他の精神疾患リスク遺伝子との相互作用を明らかにするため、代表的な精神疾患リスク遺伝子について、3令幼虫の神経筋接合部を使用した解析を行った。精神疾患リスク遺伝子はショウジョウバエにおいて8割以上が保存されており、著者は、その大部分を占める第二・三染色体上遺伝子の変異体に注目し、ストックセンターより入手した変異体を野生型又は*DISC1*強制発現系統と交配し、幼虫神経筋接合部におけるシナプス面積、シナプス数、軸索分岐数に着目した形態解析を行い、神経筋接合部シナプス形成への影響を解析した。

さらに、著者は同定した遺伝子のうち *DTNBP1* のショウジョウバエ相同遺伝子である *dysbindin* について解析を行い、*dysbindin* ヘテロ接合変異体での *DISC1* 強制発現がシナプス総面積とシナプス数を有意に減少させることを明らかにした。これまでの研究により、*Dysbindin* は *DISC1* タンパク質と *in vitro* で直接結合する事が示されている。著者は、シナプス形成過程でのタンパク質間相互作用についてさらに検討するために、*Dysbindin* タンパク質と *DISC1* タンパク質の Proximity Ligation Assay を行い、神経筋接合部シナプスブトンにおいて両タンパク質が近接して存在する事を明らかにした。

さらに、著者は同定したリスク遺伝子のうち、*FMRI* のショウジョウバエ相同遺伝子 *dfmr1* について解析を行い、野生型では *DISC1* 強制発現がシナプス総面積を減少させるのに対し、*dfmr1* ヘテロ接合変異体では、シナプス総面積は変化せずに、シナプス数が *DISC1* 強制発現により有意に減少する事を明らかにした。加えて、著者は *dfmr1* 変異体が示す前シナプス終末構造異常が、*DISC1* 発現により部分的に抑制される事を示すとともに、*DISC1* 過剰発現により、全シナプス細胞における MAP1B 発現レベルが *dfmr1* ヘテロ接合変異体で特異的に減少することを明らかにした。一方、著者は、*DISC1* 過剰発現が野生型及び *dfmr1* ヘテロ接合変異体のいずれにおいても、前シナプス細胞における活性部位密度を増加させるとともに、活性部位構成タンパク Brp の発現レベルを上昇させることを見出した。さらに、著者は *DISC1* 過剰発現が後シナプス細胞に局在する AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニット DGluR II A 発現レベルを野生型で上昇させるものの、*dfmr1* ヘテロ接合変異体ではその上昇が抑制されることが明らかにした。これらの結果から、著者は、*DISC1* 過剰発現により誘起される前シナプス細胞と後シナプス細胞の分子応答が、*dfmr1* 遺伝子の活性低下により幅広く修飾されることを明らかにした。

審 査 の 要 旨

統合失調症は人口のおよそ 1% が罹患する精神疾患であり、妄想や幻覚、認知機能障害等の様々な症状を誘起する。統合失調症の発症機序は依然として解明されておらず、シナプス形成過程における病態形成経路の遺伝学的同定は重要な糸口になると考えられる。統合失調症の発症には多数の遺伝学的要因が関与しており、ゲノムワイド関連解析や家系解析などにより多数のリスク遺伝子が同定されつつある。しかしながら、病態形成過程において一連のリスク遺伝子がどのように相互作用して、疾患発症に至るかは、依然として明らかではない。著者が同定した相互作用遺伝子は、いずれも統合失調症をはじめとする多様な精神疾患に共通するリスク遺伝子として様々な切り口から研究が進められている。なかでも、*FMRI* は、統合失調症のみならず、自閉症及び精神遅滞の重要なリスク遺伝子であり、神経細胞における部位特異的な翻訳制御を介してシナプスの形成と可塑性を制御することが知られている。*DISC1* と *FMRI* の相互作用はこれまでにほとんど報告されておらず、著者の結果は、これらの遺伝子を中核とする精神疾患発症過程の理解に重要な手がかりを与えるものと期待できる。

平成 28 年 5 月 31 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。