

氏名	HIMANI PANDEY		
学位の種類	博士(生物科学)		
学位記番号	博乙 第 2861 号		
学位授与年月日	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Genetic Interaction of <i>Disrupted-in-Schizophrenia 1</i> and <i>Neurexin</i> in the Development of Fruit Fly Glutamatergic Synapses (ショウジョウバエのグルタミン作動性シナプスにおける <i>Disrupted-in-Schizophrenia 1</i> と <i>Neurexin</i> の遺伝学的相互作用)		
主査	筑波大学教授	理学博士	古久保-徳永克男
副査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
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)	千葉 親文

論 文 の 要 旨

審査対象論文で著者は、ヒト *DISC1* (*Disrupted-in-Schizophrenia 1*) 遺伝子のシナプス形成過程における機能を、ショウジョウバエを用いて解析した。*DISC1* 遺伝子は、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解析から発見された遺伝子であり、精神疾患遺伝子の中でも、病態形成機構の解析において最も重要な遺伝子の1つである。*DISC1* タンパク質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* 遺伝子が疾患および正常な脳の神経回路形成過程において、他の精神疾患遺伝子とどのように相互作用しているかは明らかでない。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* 遺伝子と他の精神疾患遺伝子との遺伝学的相互作用を解析し、なかでも、*DISC1* 遺伝子が、自閉症と精神遅滞発症に重要な機能が示唆される *Neurexin* 遺伝子と遺伝学的に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、*DISC1* 遺伝子をショウジョウバエ3令幼虫の神経筋接合部で過剰発現させ、これを代表的な精神疾患遺伝子の変異体とかけあわせることにより、シナプス形成過程における遺伝学的相互作用を検討している。これにより、*DISC1* 遺伝子と相互作用する複数の候補遺伝子を同定した。さらに、同

定した遺伝子の中でも、ヒト *Neurexin* 遺伝子のショウジョウバエ相同遺伝子である *dnrx1* 遺伝子と *DISC1* 遺伝子とのシナプス形成過程における相互作用について詳しく解析を進めている。

その結果、著者は *DISC1* 遺伝子強制発現が野生型背景では神経筋接合部のシナプス総面積を減少させる結果に対し、*dnrx1* ヘテロ接合変異体では、シナプス総面積を変化させず、代わって運動神経軸索末端の分岐数を有意に減少させる事を明らかにした。さらに、著者は、*dnrx1* 特異的なRNA干渉方 (RNAi) によっても上記の結果が再現できることを示している。

さらに、著者は *DISC1* 過剰発現が、野生型及び *dnrx1* ヘテロ接合変異体のいずれにおいても、シナプス活性部位の主要な構成タンパク質である BRP タンパク質の発現レベルを上昇させることを見出した。一方、前シナプス細胞における活性部位密度については、野生型では *DISC1* 過剰発現により増加するものの、*dnrx1* ヘテロ接合変異体では変化しないことを示している。加えて著者は、*DISC1* 過剰発現が、野生型においては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 タンパク質の発現レベルを上昇させるものの、*dnrx1* ヘテロ接合変異体ではその上昇が抑制されることを明らかにしている。また、著者は後シナプス構造の形成について解析を行い、*dnrx1* ヘテロ接合変異体では *DISC1* 過剰発現が DLG 発現量を増加させるとともに、後シナプスにおけるDLGタンパク質の特異的局在を阻害することを示している。さらに著者は *DISC1* タンパク質の様々な領域を欠失または変異させた遺伝子を神経筋接合部にて過剰発現させ、*Neurexin* タンパク質の発現量を解析している。著者はこれにより、運動神経軸索における *DISC1* タンパク質の過剰発現が *Neurexin* タンパク質発現を抑制することを明らかにし、さらにカルボキシル末端を欠くスコットランド家系型の *DISC1* 変異タンパク質と核局在シグナルを変化させた *DISC1* 変異タンパク質が、シナプス細胞における *Neurexin* タンパク質発現を顕著に抑制することを見出している。

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。なかでも、*Neurexin* 遺伝子は、自閉症及び精神遅滞の重要なリスク遺伝子であり、シナプスの形成と可塑性に重要な機能を有することが知られている。*DISC1* と *Neurexin* の相互作用はこれまでに報告されておらず、著者の結果は、統合失調症のみならず、様々な精神疾患の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30年1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学力の確認を行い、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（生物科学）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。