

論文の内容の要旨

論文題目 : Roles of the schizophrenia related gene *Setd1a* in synaptic transmission in the mouse medial prefrontal cortex and disease-related behavior

(統合失調症関連遺伝子 *Setd1a* のマウス内側前頭前野内でのシナプス伝達と疾患関連行動における役割)

氏名 長濱 健一郎

【背景】

統合失調症は、生涯罹患率が全人口の約 0.7%程度であり、10 代後半から 20 代にかけて発症し、幻覚・妄想・意欲低下・自発的な会話の消失・認知機能障害などの症状を呈して日常生活を送る上で大きな支障を来すことから、その社会的損失の大きな病気と考えられている。現在までに患者を対象とした脳画像解析やその遺伝的背景の関係から関連遺伝子の解析が行われてきている。画像解析では前頭前野の病態への関与が示唆されており、関連遺伝子解析ではシナプス機能に関係する遺伝子を含めたリスク遺伝子領域が同定されている。しかし、シナプス機能が如何にして病態に関わるについては不明な点が多く、さらに病態の全体像は未だ明らかなになってはいない。

近年、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患において、様々な関連遺伝子の発現を制御する機構としてエピジェネティクス機構が注目されてきており、患者の死後脳解析から精神疾患の病態との関係を示唆する報告がなされている。しかし、統合失調症の発症・病態に関わるエピジェネティクス因子の直接的な遺伝子変異については最近まで報告がなかった。

これらの背景をもとに、本研究では 2014、2016 年に一部の統合失調症患者で *de novo* 変異が報告されているもののシナプス機能を含めた中枢神経系で機能未知であるヒストン 3 リジン 4 ヒストン修飾酵素 SETD1A に着目した。統合失調症患者で先行研究による知見の多い内側前頭前野におけるシナプス機能とその疾患関連行動における役割についてマウスを用いて解析を行った。

【方法と結果】

第 1 章では、マウス前頭前野において、RNA 干渉による遺伝子ノックダウン法を用いて、*Setd1a* ノックダウンベクターを興奮性錐体細胞に子宮内電気穿孔法により遺伝子導入した。その後、同細胞からパッチクランプ法による電気生理学的手法を用いて、同遺伝子のノックダウンによるシナプス機能への影響を解析した。その結果、電気刺激や光遺伝学的手法を併用し *Setd1a* の発現を抑制した細胞から記録したシナプス応答・神経活動で有意な変化を見出した。

第 2 章では、内側前頭前野における *Setd1a* による内在性マイクロ RNA を介した分子制御機構に着目した。他グループの先行研究をもとに、マウス内側前頭前野におけるマイク

ロ RNA の発現制御機構への *Setd1a* の関与を、同様の電気生理学的手法で調べた。リアルタイム定量ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて、いくつかのマイクロ RNA について *Setd1a* をノックダウンしたマウス内側前頭前野で定量したところ、ノックダウンしたマウスにおいて調べたマイクロ RNA の中で発現量が増加するものを見出した。さらに変化のあったマイクロ RNA の発現を、*Setd1a* ノックダウン細胞で調整し、そのシナプス機能への影響を調べ、*Setd1a* のシナプス機能制御に関与するマイクロ RNA を見出した。

第 3 章では、*Setd1a* を両側前頭葉でノックダウンしたマウスを作製し行動解析を行ったところ、一部の統合失調症の症状を反映する行動異常を呈することを見出した。

【結論】

以上、本研究により、実際の統合失調症の臨床症例で *de novo* の遺伝子変異が同定されているヒストン修飾酵素 SETD1A が、マウス前頭葉においてマイクロ RNA の発現を介してシナプス機能の制御を行っていることを明らかにした。さらに、両側前頭葉錐体細胞における *Setd1a* の発現が、一部の統合失調症の症状を反映する行動異常に関係していることを明らかにした。