

審査の結果の要旨

氏名 長濱 健一郎

本研究は、統合失調症関連分遺伝子である *Setd1a* のシナプス機能における働きとそれを支持する内在性 microRNA を介した分子メカニズム、統合失調症の症状を反映するマウスの異常行動における役割の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 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。
2. 他グループの先行研究をもとに、マウス前頭前野における内在性 microRNA 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 microRNA 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 microRNA 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 microRNA 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* のシナプス機能の制御に関与する microRNA を見出した。
3. *Setd1a* を両側前頭葉 2/3 層錐体細胞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。

以上、本論文は、統合失調症患者で *de novo* 変異が同定された新規の遺伝子である *Setd1a* が、マウス内側前頭前野内のシナプス伝達の制御を内在性 microRNA を介して行い、その前頭葉での発現低下が一部の統合失調症の症状を反映するマウスの行動異常を引き起こすことを明らかにした。本研究は、統合失調症の病態において、今まで明らかになっていなかったエピジェネティクス因子のシナプス機能における役割を明らかにし、統合失調症の症状のメカニズムの解明に重要な貢献するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。