

双極性障害は、躁およびうつ状態を繰り返し示す精神疾患である。発症への遺伝要因の寄与が明らかになっているが、決定的な関連遺伝子は同定されていない。関連候補遺伝子を探索するために、双極性障害患者を対象とした遺伝学的な研究が、これまで多く行われてきた。本論文は、その中でも、健常な両親から生まれた、双極性障害患者である子で同定された新生突然変異、すなわちデノボ変異に着目し、既報 (Kataoka M. Matoba N. *et al. Molecular Psychiatry*. 2015) で報告された機能喪失型変異のうち、特に重要と考えられたものについて、それらが細胞機能や行動に与える機能を明らかにしたものである。

第一に、報告されたデノボ変異の中で唯一スプライスサイトに存在していた、*UNC13 Homolog B (UNC13B)* 上の変異に着目した。ミニジーンスプライシングアッセイ法により、*UNC13B* 変異がエクソンスキップを引き起こし、フレームシフトが生じることを明らかにした。また、このエクソンスキップバリエントは、変異非保有者においても僅かに発現していることも明らかにした。

第二に、*Eps15 Homology Domain Containing 1 (EHD1)* の最終エクソン上に存在していたフレームシフト変異に着目した。この変異により生じる異常 mRNA は、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構を逃れ、患者生体内で異常 EHD1 タンパク質が発現すると予測された。この異常 EHD1 の機能について、PC12 細胞を用いた過剰発現実験による解析を行った。その結果、異常 EHD1 タンパク質は、神経突起伸長促進能を喪失していることや、内在性エンドサイトーシス機能を阻害していることを示唆する結果を得た。

第三に、疾患遺伝学で用いられる、各遺伝子の重要性の尺度である、probability of Loss-of-function intolerance (pLi) と Residual Variation Intolerance Score (RVIS) によって、生体にとってより重要であると予測された、*Microtubule actin cross-linking factor 1 (MACF1)*、*Lysine methyltransferase 2C (KMT2C)*、*EHD1* 遺伝子上に存在していた各機能喪失型変異に着目し、それら変異を再現した遺伝子改変マウスを CRISPR/Cas9 により作製し、行動変化や生理学的変化を評価した。*Macf1* 遺伝子改変マウスは、注意力評価試験や遅延報酬割引評価試験において顕著な行動変化を見いだした。*Kmt2c* 遺伝子改変マウスでは、ルール変更への柔軟性の欠如を示唆する結果を得た。また、海馬サンプルを用いたマイクロアレイ解析により、神経のミエリン化に異常が生じている可能性を明らかにした。*Ehd1* 改変マウスでは、通常マウスの活動量が低下する明期において有意に活動量が大きいということを見いだした。

本論文は、培養細胞株および遺伝子改変マウスを用いた分子生物学的手法や行動生理学的手法により、双極性障害患者で同定された、*UNC13B*、*EHD1*、*MACF1*、*KMT2C* の機能喪失型デノボ変異の機能を明らかにすることに成功した。したがって、本審査委員会は博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。