

## 論文審査の結果の要旨

氏名 齋藤 遼

本論文は、新しい統合失調症モデルマウスの樹立と行動学的手法による表現型解析についてまとめられたものであり、主に5つの章からなる。

第1章は序論であり、本論文の研究対象である統合失調症および22q11.2欠失症候群に関する学術的、臨床的な背景と本論文で用いられたCRISPR/Cas9システムによるゲノム編集技術に関する背景が記述されている。統合失調症は頻度の高い精神疾患であるが、病因・病態は未だ不明な点が多く、それらに基づく治療法は確立されていない。一方、高い統合失調症の発症リスクを伴う22q11.2欠失症候群は、統合失調症の病因・病態を解明するうえで重要なリスク因子として注目されている。22q11.2欠失症候群では、約90%の患者で特定の3.0-Mb領域の欠失が認められ、この領域にはタンパク質をコードする遺伝子が46個存在している。これらの遺伝子群はシンテニーを保ったままマウスの16qA13領域に保存されており、これまでに複数の研究グループによって22q11.2欠失症候群を再現したマウスが作製されてきた。本論文の序論では、既存の22q11.2欠失症候群モデルマウスの研究知見および問題点、それらを踏まえた研究目的について十分に説明がなされている。論文提出者は、既存の22q11.2欠失症候群モデルマウスが当症候群の中で最も主要な3.0-Mb領域の欠失を十分に再現していない点、既存のモデルマウスでは遺伝的背景が統一されておらず実験結果の再現性が十分でない点を問題として掲げている。さらに、これらの問題点を改善したモデルマウスを作製するためにCRISPR/Cas9システムによるゲノム編集が有効であることが述べられている。また、第2章では、本論文で用いられた材料や実験手法について詳細に記載されている。

第3章では、ゲノム編集技術を用いたモデルマウスの作製と行動学的手法による表現型解析の結果について記述されている。既存のモデルマウスは、3.0-Mb領域の部分的な欠失しか再現できていない。そこで論文提出者は、CRISPR/Cas9システムの構成因子をC57BL/6Nマウスの前核期受精卵に注入してゲノム編集を行い、ヒトの3.0-Mb領域に相当する欠失を導入した3.0-Mb欠失モデルマウスを作製した。3.0-Mb欠失モデルマウスはC57BL/6N野生型マウスと交配することで、純粋な遺伝的背景を維持している。次に、論文提出者は3.0-Mb欠失モデルマウスにおいて行動学的な解析を実施し、活動量・探索行動の低下という既存のモデルでは報告のない表現型を見出した。この表現型は統合失調症における陰性症状（活動意欲の低下など）を反映していることが示唆された。また、統合失調

症の患者と共通する表現型として、プレパルス抑制の低下および視覚誘発電位の振幅低下が観察された。これらの結果は、3.0-Mb 欠失モデルマウスが統合失調症モデルとしての高い妥当性を有していることを示唆している。さらに、睡眠障害との関連を調べるために概日リズム測定を実施し、一日の活動リズムの異常、時差ボケの早い解消といった既存の22q11.2 欠失症候群モデルマウスでは報告のない新規の表現型を見出している。

第4章は総合討論、第5章は結論であり、本研究で樹立されたモデルマウスの表現型が既存のモデルの知見とともに総括され、本研究で樹立したモデルマウスの重要性について、統合失調症モデルとしての妥当性という観点から議論されている。

本論文で示された研究成果は、統合失調症の病因・病態を解明するうえで大変重要な知見であり、樹立したモデルマウスは有用な資源となることが考えられた。したがって、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文は饗場篤氏（東京大学）、古戎道典氏（東京大学、現エーザイ株式会社）、中尾和貴氏（東京大学、現大阪大学）、尾崎紀夫氏（名古屋大学）、久島周氏（名古屋大学）、森大輔氏（名古屋大学）、山田清文氏（名古屋大学）、永井拓氏（名古屋大学）、Jingzhu Liao 氏（名古屋大学）、Bolati Wulaer 氏（名古屋大学）、深田吉孝氏（東京大学）、清水貴美子氏（東京大学）、狩野方伸氏（東京大学）、菅谷佑樹氏（東京大学）、長濱健一郎氏（東京大学）、上阪直史氏（東京大学）、栗原裕基氏（東京大学）、丸山和晃氏（東京大学）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析および検証を行ったもので論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上より、本審査委員会は博士（理学）の学位を授与できると認める。