

## 審査の結果の要旨

氏名 村田 唯

本研究は、統合失調症の病態および薬効の作用機序に重要であると考えられているエピゲノム状態の変化やレトロトランスポゾン動態について調べるため、抗精神病薬投与および母体免疫活性モデル由来脳神経系細胞を用いた DNA メチル化解析、LINE-1 アッセイ等を行い、下記の結果を得ている。

1. ヒト由来神経芽細胞株における抗精神病薬プロナセリン投与による網羅的な DNA メチル化プロファイルの動態について HumanMethylation450 ビーズアレイを用いて調べた。低濃度および高濃度の投薬群で解析を行ったところ、両濃度群において約 3,000 箇所の CpG サイトの DNA メチル化変動が示された。その一方で、特に高濃度群で、プロモーター領域から離れたゲノム領域における DNA メチル化の変動が認められた。また、抗精神病薬のターゲットであるモノアミン系受容体のメチル化に影響を与えることが示され、抗精神病薬投与による効果にエピゲノム機構が寄与している可能性を明らかにした。
2. poly(I:C)投与モデルを用いて、母体免疫活性が与えるレトロトランスポゾン LINE-1 活性の変動について調べた。マウスを用いた poly(I:C)投与プロトコールの条件検討を行ったところ、低濃度の poly(I:C)を数日間連続投与する条件 (20 mg/kg、受精後 12.5 日目から 16.5 日目投与) が最適であることを見出した。さらに、マーモセットゲノムに適した LINE-1 コピー数アッセイ系を確立し、マーモセットモデルにおける LINE-1 量定量を可能にした。
3. 前述 2.で確立した poly(I:C)投与条件を用いてマウスモデルを作製し、受精後 17.5 日目において神経幹細胞・神経前駆細胞を回収後、網羅的発現量解析および LINE-1 DNA メチル化解析を行った。RNA sequencing および iTRAQ 試薬を用いたプロテオーム解析では、poly(I:C)投与群では host defensive mechanism に関連した遺伝子の発現が上昇していることが示された。また、本研究において確立した LINE-1 サブファミリー依存的なメチル化アッセイを用いた解析では、転移活性を保持したタイプにおいてハイドロキシメチル化率が上昇していたことを明らかにした。これらのことより、poly(I:C)投与モデル神経幹細胞・神経前駆細胞における LINE-1 活性には、エピゲノム機構による制御が重要である可能性を明らかにした。

以上、本論文は、脳神経系細胞における抗精神病薬投与と母体免疫活性による DNA メチル化状態の挙動について、細胞および動物レベルで明らかにした。本研究は、統合失調症の病態および治療ターゲットの解明に繋がるエピゲノム機構について重要な知見を提供したと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。