

審査の結果の要旨

氏名 池亀 天平

本研究はヒトの情動行動や精神疾患メカニズムに関連していると考えられる、セロトニントランスポーター遺伝子 (*SLC6A4*) のエピゲノム変化について健常者 (control:CT)、双極性患者 (bipolar disorder:BD) および統合失調症患者 (schizophrenia:SZ) の末梢血試料を用いた症例対照 DNA メチル化解析を行い、下記の結果を得ている。

1. 合計 910 例 (CT:460 例, BD:450 例) の CT-BD 末梢血試料、及び合計 928 例 (CT:488 例, SZ:440 例) の CT-SZ 末梢血試料を用いた症例対照 DNA メチル化解析の結果、*SLC6A4* プロモーター領域内の CpG 部位 (CpG3) が男性患者で有意に高メチル化であることを示した。また、独立した CT-SZ 末梢血試料 (CT:100 例, SZ:100 例)、CT-first episode SZ (FESZ) 末梢血試料 (CT:16 例, FESZ:16 例) においても同様の有意な高メチル化が示された。一方、同様の有意差は女性における症例対照 DNA メチル化解析では示されなかった。
2. リスペリドンを投与したコモンマーマセット (投与群 3 例, 非投与群 3 例) の末梢血 DNA を用いて CpG3 メチル化解析を行ったところ、群間で有意な DNA メチル化率の差異を認めなかった。これより CpG3 のメチル化変化は抗精神病薬の影響に寄るものでないことが示された。
3. *SLC6A4* のプロモーター領域内の機能的多型領域 (5-HTT gene-linked polymorphic region:5-HTTLPR) は多数のサブアレルが存在し、大きく低転写活性型と高転写活性型に分類される。この領域に含まれる日本人特有のサブアレルの転写活性をレポーターアッセイ法により検証したところ、低転写活性型アレルであることが示された。
4. 5-HTTLPR の転写活性に基づき症例対照 DNA メチル化解析を行ったところ、低転写活性型アレルを持つ男性患者で CpG3 が有意に高メチル化であることが示された。一方、同様の有意差は女性における症例対照 DNA メチル化解析では示されなかった。
5. CpG3 を含む周辺塩基配列を *in vitro* でメチル化処理しレポーターアッセイ法により転写活性への影響を解析したところ、メチル化 CpG3 はほぼ完全にプロモーター活性を抑制することが示された。
6. 合計 98 例 (CT:41 例, SZ:57 例) の脳構造画像を用いた解析を行ったところ、低転写活性型 5-HTTLPR を持つ男性患者の左扁桃体の体積と CpG3 のメチル化率が相関することが示された。この相関は男性健常者・女性健常者・女性患者では示されなかった。

以上より、低活性型 5-HTTLPR をもつ男性 BD・SZ 患者では CpG3 が高メチル化し、*SLC6A4* の転写活性の低下と扁桃体体積の変化に関連している可能性が示唆された。本研究は BD および SZ における *SLC6A4* の特異的 DNA メチル化変化を包括的解析により示しており、精神疾患の病態生理の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものとする。