

審査の結果の要旨

氏名 土田 剛行

本研究は孤発性のレビー小体病について、これまで行われてきた遺伝学的手法などでは明らかにできなかった新たな疾患関連遺伝子を検索することを目的に、レビー小体病剖検脳に対し、神経細胞特異的な網羅的 DNA メチローム解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. レビー小体病及び正常コントロール群各々31例の凍結剖検脳から、神経細胞マーカーである抗 NeuN 抗体を使用しセルソーターを用いて神経細胞核のみを分離し、ここから抽出したゲノム DNA に対して Illumina Infinium HumanMethylation450K BeadChip を用いて DNA メチローム解析を行った。その結果、遺伝子の発現を変化させる **Differentially Methylated Regions (DMRs)** が存在する遺伝子を 7 個同定した。うち 1 個は偽遺伝子であった。いずれも、これまでレビー小体病との関連性は報告されていない遺伝子であった。
2. 上記のうち、*FGFR3* に関して詳細な検討を行った。*FGFR3* の DMR は **gene body** に存在し、同部位は疾患群で DNA メチル化が上昇していた。Pyrosequencing による検証でも同様の傾向を示した。また、レビー小体病のステージが高度であるほど DNA メチル化が上昇する傾向にあった。
3. 免疫組織学的検討では、疾患群剖検脳において、抗 **FGFR3** 抗体で濃染される神経細胞が多数認められた。特に、前帯状回では、濃染神経細胞が有意に多く認められた。
4. 凍結剖検脳組織から抽出した mRNA 及びタンパクの定量的検討では、**FGFR3** の発現に統計学的に有意な差を認めなかった。

以上、本論文は孤発性レビー小体病例の剖検脳において、*FGFR3* 遺伝子の神経細胞特異的な DNA メチル化変化があることを明らかにした。本研究はこれまで明らかにされていなかった、孤発性レビー小体病例の新たな疾患関連遺伝子を示すことにより病態の解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。