

審査の結果の要旨

氏名 趙 治磊

本研究は統合失調症の病態における microRNA (miRNA) の関与の可能性について検討するため、統合失調症の発症期にある（初回エピソード）比較的若年の患者のみを対象として血漿中の miRNA 発現を網羅的に解析し、候補となりうる miRNA の探索とその機能の解明を試みたものであり、以下の結果を得られている。

1. 初回エピソード統合失調症患者 17 名と年齢性別を合致させた健常対照者 17 名の血漿から miRNA を抽出し、3D-Gene Human miRNA Oligo chips を用いて、miRNA 発現の網羅的解析を行った。Benjamini-Hochberg FDR 補正を行い、有意に上昇した miRNA について、同じサンプルセットでの定量 realtime PCR を行い、外因性の cel-miR-39 をコントロールとしてノーマライズした結果、hsa-miR-223-3p (miR-223)については miRNA アレイと同様に有意な発現増加が示された。
2. 慢性期統合失調症患者 19 名と年齢性別を合致させた健常対照者 19 名の血漿から miRNA を抽出し、上記 1 と同様の手法で定量 realtime PCR にて miR-223 発現を解析したところ、健常者群と初回エピソード統合失調症患者群の間には有意差は認めなかった。
3. miR-223 の前駆体を発現するプラスミドと対照ブランクプラスミドをヒト神経芽細胞腫由来の細胞 SK-N-SH に導入し、miR-223 安定発現細胞株と対照細胞株を作成した。これらはレチノイン酸により成熟ニューロンへ分化誘導されたことが Western blot により示された。
4. 細胞内遺伝子発現のプロファイリング解析について、SurePrint G3 Human GE 8x60K v2 Microarray (Agilent) を用いて、上記により分化した miR-223 の安定発現細胞株 3 つと対照安定発現細胞株 3 つについて遺伝子発現解析を行った。この結果に加え、miRNA ターゲット予測の総合サイト miRWalk による全遺伝子の 3'UTR を対象とした miR-223 の予測ターゲットの抽出と、先行論文に基づく既知の miR-223 のターゲット因子情報を合わせて検討することにより、4 つの遺伝子が miR-223 の標的因子の候補として示された。独立サンプルセットで realtime RT-PCR による検証を行った結果、4 つのいずれも発現量の有意な減少が認められた。

以上、本論文は、初回エピソード統合失調症において、血漿中の miRNA の網羅的解析

から、miR-223の上昇を見出した。その後のmiR-223のターゲット分子についての検討から、miR-223を介したカスケードが統合失調症病態に関与している可能性を示唆するものである。本研究では独立サンプルによる再現性が確認できておらず、いずれの結果の解釈も慎重に行うべきであると考えられるが、今後さらなる検証を続けていくことにより統合失調症の発症機序が明らかにされることが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。