

審査の結果の要旨

氏名 西 村 文 親

本研究は、統合失調症の病態機序解明のために、一卵性双生児統合失調症不一致例を用いて、疾患病因候補遺伝子の同定を試みたものである。まず前半では、既報の一卵性双生児統合失調症不一致例の解析により候補遺伝子として示されている 3 遺伝子について、多数例を用いた全コーディング領域の配列解析及び新規の一卵性双生児統合失調症不一致例を用いた mRNA 発現検討を行った。さらに後半において、新規に見出した一卵性双生児統合失調症不一致例および健常一致例を対象とした網羅的発現検討を行った。これらについて、下記の結果を得ている。

1. 既報の一卵性双生児統合失調症不一致例解析から候補遺伝子として示されている 3 遺伝子(*ADM* (Adrenomedullin), *SEPX1* (Methionine-R-sulfoxide reductase B1), *CD200* (Cluster of Differentiation 200))について、統合失調症患者及び健常対照者の多数例を用いた全コーディング領域の配列解析及び新規に見出した 3 組の一卵性双生児統合失調症不一致例における mRNA 発現解析を行った。多数例の配列解析では、いずれの遺伝子においても統合失調症群と健常対照群との間で変異の数について有意差を認めなかった。mRNA 発現解析では、*ADM* と *SEPX1* の mRNA 発現解析では、既報結果は再現されなかったが、*CD200* は 2 組の不一致例において罹患双生児での有意な mRNA 発現の低下を認め、1 組では罹患双生児で有意ではないが mRNA 発現の低下傾向を見出した。既に報告されている 2 組の一卵性双生児統合失調症不一致例の結果と合わせると、計 5 組の双生児の罹患双生児で発現低下しており、mRNA 発現レベルでは不一致例間に差異が存在する可能性が示唆され、*CD200* の発現低下が病態へ関与している可能性が考えられた。

2. 新規に見出した一卵性双生児統合失調症不一致例及び健常一致例を対象として、リンパ芽球様細胞の網羅的 mRNA 発現解析を行った。mRNA 発現解析から、不一致例に分子生物学的な差異の存在が示唆され、*DPYD* (Dihydropyrimidine dehydrogenase) 及び *IGHM* (Immunoglobulin Heavy Constant Mu) が罹患双生児で低下していることを見出し、病態へ関与している可能性が考えられた。

以上より、既報の一卵性双生児統合失調症不一致例 2 組から候補遺伝子として報告されていた *CD200* の mRNA 発現低下傾向を新規に見出した一卵性双生児統合失調症 3 組を用いて再度確認し、また、新規の一卵性双生児統合失調症不一致例に対する mRNA 発現解析から、不一致例内に分子生物学的な差異の存在すること、さらに *DPYD* と *IGHM* が統合失調症の有力な候補遺伝子であることを示した。近年の研究では、ゲノム解析技術の革新的な進歩に伴い、そこからもたらされる統合失調症候補遺伝子は増加の一途を辿っているが、本研究により、確度の高い候補遺伝子を抽出しうる可能性を示した。今後更なる一卵性双生児不一致例研究及び今回見出された候補遺伝子の解析が必要であるが、本研究において一卵性双生児統合失調症不一致例研究が有用であること並びに統合失調症候補遺伝子を見出したことは、今後の統合失調症の病態解明へ向けた端緒となる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考えられる。