

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 吉川 茜

本研究は、NMDA 受容体機能低下仮説に基づき、新規分子遺伝学的基盤の解明を目的とし、過去に報告のないグリシン開裂系 4 遺伝子 (*GLDC*, *AMT*, *GCSH*, *DLD*)、及び、NMDA 受容体スイッチング制御 3 遺伝子 (*CSNK2A1*, *EphB2*, *Cdk5*) を候補遺伝子とし、統合失調症病態への関与について解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. グリシン開裂系の遺伝学的解析では、日本人統合失調症患者 474 名及び健常対照者 475 名を対象とし、*GLDC*, *AMT*, *GCSH*, *DLD* の全コーディング領域とスプライス部位の次世代シーケンサー及びサンガー法による配列解析ならびに *MLPA* 法による *GLDC* エクソン欠失解析を行った。精神症状を遅発性に呈しうる非典型グリシン脳症が統合失調症と診断されている患者に含まれている可能性についての検討では、本研究における対象患者においては否定的であった。また、稀な変異及び多型の統合失調症病態への関与について検討を行ったが、疾患との遺伝学的関連は明らかではなかった。見出された変異の詳細な解析からは、患者群では、非典型グリシン脳症における原因変異の隣のアミノ酸置換を伴う変異を 3 名で (*GLDC* A203V 1 名、*GLDC* S801N 2 名)、また、グリシン脳症ではないが、統合失調症と病態基盤を一部共有する神経管欠損症においてヘテロ接合体で原因変異である可能性が示唆されている *GLDC* G825D を 2 名で、*AMT* ではナンセンス変異 R253X を 1 名で見出した。
2. グリシン開裂系遺伝子群における稀な変異の機能解析として、血漿が採取可能であったグリシン開裂系遺伝子群の変異保持患者 5 名及び健常対照者 5 名を対象とし、*CE-TOFMS* 法によりメタボローム解析を行い、変異保持患者において、いずれも NMDA 受容体機能に関わる可能性がある 5-オキソプロリン、アスパラギン酸、L-グルタミン酸、の有意な上昇を見出した。中でも、アスパラギン酸においては統合失調症の変異保持患者において、陰性症状の評価尺度である陰性尺度との間に負の相関がみられ、下位項目との検討では、常同的思考以外、引きこもりや情動平板化などの全ての項目において負の相関を認めた。本結果はグリシン開裂系遺伝子変異保持患者においてアスパラギン酸量が高値である程、陰性症状が軽度であることを示唆する。

3. 統合失調症が思春期発症を呈するメカニズムの解明を試みるため、思春期において NMDA 受容体機能を年齢依存性に制御する現象である NMDA 受容体スイッチングに着目し、これを制御する3遺伝子 (*CSNK2A1*、*EphB2*、*Cdk5*) について、日本人統合失調症患者474名及び健常対照者475名を対象とし、全コーディング領域及びスプライス部位について、稀な変異及び多型と疾患との遺伝学的関連を検討し、*Cdk5* において、患者のみに稀な新規変異を見出した。

以上、本論文は統合失調症病態へのグリシン開裂系遺伝子群及び NMDA 受容体スイッチング制御遺伝子群の関与についての検討を行ったものである。グリシン開裂系の遺伝学的検討からは患者群において機能的変異と考えられる変異を複数見出し、メタボローム解析及び代謝産物と臨床症候の検討からは、NMDA 受容体機能に関わる産物の上昇を変異保持患者で見出すとともにアスパラギン酸が陰性尺度と相関していることを明らかにした。また、NMDA 受容体機能の年齢依存性制御機構に着目し、統合失調症病態へのスイッチング制御遺伝子 *Cdk5* の遺伝学的関与の可能性を示唆した。本研究は、これまで解明されていなかった統合失調症病態へのグリシン開裂系遺伝子群・NMDA 受容体スイッチング制御遺伝子群の関与の解明に重要な貢献をなすと考えられるとともに、NMDA 受容体機能低下仮説に基づく検討が統合失調症の病態解明に資する可能性を支持するものであり、学位の授与に値すると考えられる。