

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加藤 秀一

論 文 題 目

Rare Genetic Variants in the Gene Encoding Histone Lysine Demethylase 4C (*KDM4C*) and Their Contributions to Susceptibility to Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder.

(Histone Lysine Demethylase 4C(*KDM4C*)遺伝子における稀な遺伝子バリエントおよびそれらの統合失調症と自閉スペクトラム症への疾患感受性に対する寄与)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山田清文



名古屋大学教授

委員

島村徹平



名古屋大学教授

委員

山中宏二



名古屋大学教授

指導教授

尾形 紀夫



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、統合失調症と自閉スペクトラム症の患者を対象に *KDM4C* のゲノムコピー数変異 (copy number variant; CNV) を解析した結果、*KDM4C* の CNV と、両疾患との間に遺伝統計学的な関連があること、*KDM4C* の CNV のうち欠失と、統合失調症に関連があることを明らかにした。さらに、*KDM4C* 欠失を持つ統合失調症患者から樹立したリンパ芽球様細胞株を解析した結果、*KDM4C* タンパク質の発現が低下し、ヒストンメチル化修飾のパターン (H3K9me3/me2, H3K36me3) が変化していることを示唆する結果が得られた。この結果、*KDM4C* 欠失によって起こるヒストンメチル化修飾の変化によって、統合失調症発症に至る病態の一部を説明できる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *KDM4C* の CNV を持つ症例において特徴的な臨床表現型があると、正確な診断や病態解明につながることを期待される。2 例は知的能力障害、1 例はてんかんを合併していた。詳細な臨床表現型を評価できた統合失調症の患者 5 例のうち、4 例は治療抵抗性の統合失調症であった。しかしながら、本研究における臨床表現型の解析では、特徴的とまでいえる臨床表現型は認めなかった。
2. マウスの B リンパ球を用いた研究において、*KDM4C* が自閉スペクトラム症関連遺伝子として知られる *AUTS2* 領域に結合することが報告されている。*AUTS2* は神経遊走、およびシナプスの形成やその恒常性維持に関わることが報告されている。脳発達の段階で、*KDM4C* がどの遺伝子領域に結合してヒストンメチル化調節を行い、遺伝子発現の調節をしているのかについては明らかになっていない。
3. *Kdm4c* 低発現マウスにおいて、多動、固執性、学習障害や記憶障害などの表現型が報告されている。同マウスではアストロサイトの増加が報告された。自閉スペクトラム症患者の死後脳においてアストロサイトが増加していること、統合失調症の病態にアストロサイトの関与が示唆されていること、また神経幹細胞において *KDM4C* が *KDM4A* とともにアストロサイトの分化に重要な役割を果たしていることが報告されている。

本研究は、統合失調症および自閉スペクトラム症の病態を解明していく上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	加藤秀一
試験担当者	主査	山田清文	副査:	鳥羽 徹平
	副査 ₂	山中 宏二	指導教授	尾崎 宗久
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>KDM4C</i>のCNVを持つ症例の臨床表現型について 2. <i>KDM4C</i>が発現に作用する遺伝子について 3. <i>KDM4C</i>のCNVが統合失調症発症に寄与する病態仮説について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、精神医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				