

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 名和 佳弘

論 文 題 目

Rare single-nucleotide *DAB1* variants and their contribution to Schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility

(統合失調症及び自閉スペクトラム症の病態に寄与する *DAB1* 遺伝子内の稀な一塩基変異の探索)

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

鳥羽徹平 


名古屋大学教授

委員

竹本さやか 

名古屋大学教授

指導教授

尾崎 紘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、脳発生期の神経細胞移動や層構造形成において重要な役割を果たす *DAB1* 遺伝子の稀な一塩基変異 (SNV) と統合失調症 (SCZ) 及び自閉スペクトラム症 (ASD) の関連を探索した。SCZ 患者 370 名、ASD 患者 192 名の *DAB1* エクソン領域を対象にシーケンス解析を実施し、2 つの稀な SNV (p.G382C、p.V129I) を抽出した。次に、これら 2 つの SNV に関して、新たな患者・健常対照者サンプル (SCZ 患者 1763 名、ASD 患者 380 名、健常者 2190 名) を用いた関連解析を実施した。統計学的に有意な関連は認めなかったが、p.G382C は患者群でのみ同定され、健常者群や各種の健常者データベースでも未報告であった。p.G382C が同定された 2 例の臨床表現型を比較したが、共通した表現型は認めなかった。さらに、p.G382C は *in silico* 構造解析にてタンパク質の構造変化が予想され、シクロヘキシミド追跡分析にてタンパク質の安定性低下が示された。この結果、p.G382C は SCZ や ASD の発症に関与する可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 同定された変異を有する患者の臨床表現型には特に共通点は認めなかったが、発達歴などを詳細に聴取することができず、表現型との関連の詳細な評価は困難であった。遺伝統計学的に変異と疾患との関連を調べたが、本研究では統計学的有意差は得られなかった。関連解析後のパワー解析では、追加の日本人サンプルが 6000 人程度必要になると考えられ、現状では困難である。
2. 疾患との関連がより示唆された p.G382C は *DAB1* タンパク質の C 末端領域に位置しているが、この領域は翻訳の抑制や蛋白質の安定性を低下させることで発現量を調節し、*Reelin-DAB1* シグナル強度に影響を与えることが知られている。C 末端領域には、エンドサイトーシスと関連する AP-2 や、転写制御に関連する Cdk5 や NES (核外移行シグナル) が存在しているが、p.G382C がそれらに影響を与えうるかどうかの評価は今後の課題である。
3. 今回、同定された変異がタンパク質の安定性に寄与するかどうかを評価するため、HEK293 培養細胞を用いたシクロヘキシミド追跡分析を実施したが、より詳細に影響を検証するためには、ノックインマウスの脳神経細胞を用いた実験系や患者由来 iPS 細胞の樹立を通じた、さらなる機能解析が望まれる。

本研究は、精神障害の遺伝要因を解明する上で、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	名和佳弘
試験担当者	主査	山田清文	副査 <sub>1</sub>	鳥羽徹平
	副査 <sub>2</sub>	竹本さやか	指導教授	尾崎 糸子
(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"> <li>1. 同定された変異と患者臨床表現型との関連について</li> <li>2. 同定された変異がタンパク質機能に与える影響について</li> <li>3. 同定された変異の機能解析について</li> </ol> <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>				