

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 常浦 祐未

論 文 題 目


Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with *RELN* deletion identified in schizophrenia

(統合失調症で同定された *RELN* 欠失を有する大脳皮質初代培養神経細胞における Reelin シグナルと神経発達軌跡の解析)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

木山 博資 

名古屋大学教授

委員

貝 淵 弘三 

名古屋大学教授

指導教授

山田 清文 

論文審査の結果の要旨

今回、日本人統合失調症患者のゲノム解析から同定された *RELN* 欠失を模倣した遺伝子改変マウス (*Reln-del*) を作製し、その大脳皮質から得た初代培養神経細胞を用いて生化学的・神経科学的解析を行った。また、Reelin 補充療法の開発を目的として、Reelin 分解酵素である ADAMTS-3 の阻害が Reelin シグナルに与える影響について検討した。*Reln-del* マウスの大脳皮質由来初代培養神経細胞において、Reelin タンパク質発現量の減少、Reelin 受容体の下流シグナルの活性低下、スパイン形成障害、樹状突起伸長障害が認められた。また、ADAMTS-3 をノックダウンすると、Reelin の分解が抑制され Reelin シグナルが増強することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 先行研究において Reelin の補充が、野生型マウス、*Reeler* マウス、polyI:C 処置神経発達障害モデルマウス、MK-801 処置薬理学的モデルマウス等の様々な実験動物に対して脳機能増強効果を示すため、Reelin 補充療法は患者脳内の Reelin 減少の有無に関わらず統合失調症の病態を改善することが期待される。統合失調症患者では、Reelin タンパク質や mRNA 発現量が低下することが報告されている。Reelin の発現は胎生期に高く出生後に減少するため、より早期の段階で Reelin 補充療法を開始することが効果的であると考えられる。
2. ADAMTS-3 は分泌型マトリックスプロテアーゼの一種であり、Reelin の他に軟骨等の成分である 2 型プロコラーゲンの切断にも関与する。ADAMTS-3 ノックアウトマウスでは呼吸器不全やリンパ管形成不全が認められるが、発達期以降の全身 ADAMTS-3 欠損の影響は検討する必要がある。前脳特異的 ADAMTS-3 コンディショナルノックアウトマウスでは、Reelin の分解が抑制され、神経突起の長さと同数増加が認められる。
3. Reelin が神経細胞膜上の受容体に結合すると Dab1 がリン酸化を受け、その後ユビキチンプロテアソーム系によってすみやかに分解されるため、Dab1 減少を Reelin シグナル増強の指標として解析した。Dab1 のリン酸化レベルは今後確認する必要がある。また、Dab1 の下流シグナルとして PI3K や Akt が同定されているため、これらの活性変化についても調べる必要がある。

本研究は、Reelin を標的とした、新規統合失調症治療法を確立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	常浦 祐未
試験担当者	主査	勝野 雅夫	副査 ₁	木山 博資
	副査 ₂	貝 瑞 弘	指導教授	山田 清文
(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. Reelin補充療法の臨床応用と患者選択について 2. ADAMTS-3の機能とADAMTS-3阻害による影響について 3. Reelinの細胞内シグナルの解析について <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、医療薬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>				