

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 古田 翔

論 文 題 目

Investigation of *OLIG2* as a candidate gene for
schizophrenia and autism spectrum disorder

(*OLIG2* 遺伝子を候補とした統合失調症及び
自閉スペクトラム症のゲノム解析)

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

鳥村 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 忠久



論文審査の結果の要旨

今回、統合失調症 (SCZ) または自閉スペクトラム症 (ASD) の日本人患者における OLIG2 のエクソン領域の一塩基多型 (SNV) を探索し、OLIG2 エクソン内の 1 つの稀なミスセンス変異 A33T が同定された。アミノ酸置換の構造と機能に対する影響の可能性を予測するために、A33T の *in silico* 分析を実施した。SIFT は tolerated を示し、PolyPhen-2 は benign を示した。A33T の遺伝的関連解析の結果では同定したまれな SNV と SCZ または ASD との間に統計的に有意な関連性は見出せなかった。Genetic Power Calculator により検討した結果、サンプルには十分な統計的検出力 ($\beta > 80\%$) があると判断したが、genotype relative risk (GRR) > 7 のみだった。ただし本 SNV の頻度が低いため、より大きなサンプルサイズが必要と考える。またオリゴデンドロサイト/ミエリン関連 (OMR) 遺伝子内にあるまれな SNV の寄与を包括的に評価することに加えて、OLIG2 以外の遺伝子の検討が必要と考える。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回新たに見つけた A33T は患者さんに特徴的な臨床症状とか脳画像とかのデータは入手していない。
2. OLIG2 は腫瘍で重要な役割を果たした遺伝子である。脳腫瘍の一型であるオリゴデンドログリオーマに高発現することが報告された。そして、OLIG2 陽性細胞はほとんどのグリオーマの腫瘍組織に存在する。無論、OLIG2 遺伝子座と SCZ やダウン症の神経症状との関連についても報告されているが、本研究しているのは統合失調症及び自閉症の患者である為、他の病気には着目していない。
3. 順番としてはまず変異を確定してから、次に進む予定であるが、現段階ではもう既に変異の可能性が薄いということで、これ自身は偽陽性の可能性が高い。
4. 我々ではやっていないが、新潟大学の竹林先生の研究では OLIG2 ノックアウトマウスは出生直後に死亡した。その脊髄を組織学的に解析した結果、運動ニューロンとオリゴデンドロサイト前駆細胞の両方が全く存在しないことから、OLIG2 は運動ニューロンとオリゴデンドロサイトの発生に必須の転写因子であることがわかった。
5. OLIG2 は他のオリゴデンドロサイト/ミエリン関連遺伝子(OMR)に影響を与えている。例えば、同じファミリー遺伝子の OLIG1 と OLIG3 を加えて研究する。また、例えば OLIG2 は CNP や ERBB4 にも影響を与えている。今後このような遺伝子を入れて総合的に解析していこうと考えている。

本研究は、神経精神障害におけるオリゴデンドロサイトの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	古田 翔
試験担当者	主査 山田清文 		副査 ₁ 鳥羽徹平 	
	副査 ₂ 竹本マヤ 		指導教授 尾崎紀人 	
(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. サンプル数が非常に必要だということがわかったが、今回新たに見つけたA33Tは患者さんに特徴的な臨床症状とか脳画像とかのデータはありますか？ 2. OLIG2は21番染色体にあり、21番染色体でダウン症が有名だと思うが、他の疾患との関連でOLIG2についてわかったことを教えてください。 3. OLIG2で何かここが構造を取るのか、あるいは翻訳後修飾を受けそうなのか。ヒントみたいなものはありませんか？ 4. OLIG2は有名な遺伝子で、例えばこれのノックアウトマウスかヘテロノックアウトマウスか、何か症状って出ていますか？ 5. 今回の結果はネガティブだと思うが、今後の絞り込みとか、どうやって関連遺伝子を見つけていくには何かアイデアとかありますか？ <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>				