

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 GANTSOOJ Otgonbayar

論 文 題 目

Study of the genetic association between selected 3q29 region genes and schizophrenia and autism spectrum disorder in the Japanese population

(日本人集団における選択された 3q29 領域遺伝子と統合失調症および自閉症スペクトラム障害との遺伝的関連性の研究)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 荻 朋男
名古屋大学教授

委員 和氣 弘明
名古屋大学教授

委員 益谷 央豪
名古屋大学教授

指導教授 池田 匡志

論文審査の結果の要旨

精神疾患は遺伝性が強く、ほとんどの精神疾患は遺伝的重複を示す。最近の研究では、3q29 反復欠失が統合失調症 (SCZ) や自閉症スペクトラム障害 (ASD) と関連していた。本研究では、3q29 領域の遺伝子と SCZ および ASD との関連を検討した。*TM4SF19* と *PAK2* が先行研究のエビデンスに基づいて本研究の候補遺伝子として選ばれた。日本人集団の SCZ 症例 437 例、ASD 症例 187 例、対照 524 例について、*TM4SF19* と *PAK2* の塩基配列を決定した。標的塩基配列決定により、症例 (ASD と SCZ) に 6 つのミスセンス変異体、対照に 3 つのミスセンス変異体、症例と対照に共通の 1 つの変異体を同定したが、機能喪失変異体は同定されなかった。フィッシャーの正確検定では、症例において *TM4SF19* の変異が有意に関連していることが示された ($p=0.0160$)。これらの結果は、*TM4SF19* の変異が日本人集団における SCZ および ASD の病因に影響していることを示唆している。したがって、3q29 領域の遺伝子と SCZ および ASD との関連を調べるさらなる研究が必要である。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *TM4SF19* と *PAK2* 遺伝子を候補遺伝子として選んだのは、ASD や SCZ に関連することが知られている欠失領域内(3q29)に位置することに基づく。これらの遺伝子の機能についての理解は限られているにもかかわらず、同じ領域にある他の遺伝子と比較して、ASD や SCZ との潜在的な関連性に関して、文献でより注目を集めている。
2. この研究の仮説は、主に脳の視床下部に存在する *TM4SF19* 遺伝子の発現パターンに由来する。さらに、過去の報告では、同じファミリー内の遺伝子の C 末端領域の変異が細胞機能に影響を与え、SCZ や ASD の発症に寄与する可能性があることが示されている。
3. 本研究では、見つかったバリエーションに対して、生化学的解析を通じて直接的な機能的影響を評価することは行っていない。代わりに、インシリコツールを使用して潜在的な影響を予測した。これらのツールによって調査されたバリエーションのうち、3 つだけが有意な影響を持つと判断された。

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	GANTS00J Otgonbayar
試験担当者	主査 荻 朋男		副査 ₁ 和氣 弘明	
	副査 ₂ 益谷 央豪		指導教授 池田 匡志	
(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. なぜこの2つの遺伝子を選んだのか。2. <i>TM4SF19</i>と<i>PAK2</i>遺伝子がSCZやASDに関係していることを示唆する仮説とは何か。3. 本研究で見つかったこれらのバリエントの機能を調べたか。 <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>				