

## 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 王 晨 尧

論 文 題 目

Novel rare variants in F-box protein 45 (*FBXO45*) in schizophrenia

(統合失調症に影響を与える稀な新規変異をF-box protein 45 (*FBXO45*) 遺伝子内に同定した)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

大 野 欽 司



名古屋大学教授

委 員

貝 瑞 弘 王



名古屋大学教授

委 員

小 川 豊 昭



名古屋大学教授

指 導 教 授

廣 田 公 彦



## 論文審査の結果の要旨





F-BOX PROTEIN 45 (*FBX045*)は、染色体3q29に存在し、ユビキチンリガーゼ (E3) の一種であり、変異によりシナプスタンパク分解の異常が生じ、精神疾患の神経伝達・神経発達障害へ関与する可能性が示唆されている。*FBX045*遺伝子変異マウスは、神経伝達や神経発達の障害が報告されている。臨床報告として、ユビキチン関連遺伝子発現異常が、幻覚や妄想などの陽性症状と関与することが示唆されている。私は、337名 (49.3 ± 14.6) の統合失調症患者を対象に、*FBX045*のcoding exonをサンガー法にて変異探索した。その結果、*FBX045*のR108Cは統合失調症患者に1名発見された。このR108C変異は独立した関連解析サンプル (統合失調症約601人、健常対照者約916名) には同定されず、統計学的有意差は認めなかったが、患者群のみに同定され、有望な変異と考えられた。bioinformatics解析により、R108C変異は、タンパク質機能変化を引き起こすことが示唆された。mRNA発現解析により、R108Cを持つサンプルは、変異を有さないサンプルと比較して、mRNA発現の著大な低下を認めた。これらの解析より、*FBX045*のR108Cは統合失調症の病態に関与する変異であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CNVのchr3q29欠失は、統合失調症の全ゲノムCNV解析により、発症に非常に強い影響力 (オッズ比17) を持つことが知られるが、同領域には20程度の遺伝子を含み、どの遺伝子の機能変化が疾患発症に影響を持つかが不明だった。この領域の中には、神経発生・神経伝達関連遺伝子の*PAK2*、*DLG1*、*FBX045*があるが、先攻研究では*PAK2*、*DLG1*遺伝子の変異探索では統合失調症発症に強い影響を与える変異が同定されていない。*FBX045*内には統合失調症に発症リスクを高める変異が存在するという仮説が立てられる。
2. 本研究にて発見されたR108Cは、ドメインには存在していないものの、in silico解析によりFBX45構造の疎水性を増加させる変異であることが示唆され、SKP1やP53などとの相互作用が変化することで神経発達に影響を及ぼす可能性がある。実際に、先行研究により、ドメインに存在していない変異がタンパク質立体構造を変化させる可能性が示唆されている。
3. R108Cを持つ患者では病前知能指数や、認知機能検査により判明する運動機能や注意力が、統合失調症患者群の中で低い値を示し、本研究で同定されたR108Cが原因の一部である可能性が示唆された。

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	王 晨 尧
試験担当者	主 査 大野 欽 司  奥 瑞 弘  小川 豊 昭  指導教授 戸田 幸 三 			

(試験の結果の要旨)

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。

1. 統合失調症に関連するCNV内に存在する遺伝子をリシークエンスする意義について
2. 同定された変異によるFBX045タンパク質機能への影響について
3. 同定した変異を持つ患者の臨床表現型への影響について

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。