

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 木村 大樹

論 文 題 目

Identification of Rare, Single-Nucleotide Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility


(統合失調症発症の脆弱性に寄与する稀な一塩基置換を NDE1 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

山田 清文 


名古屋大学教授

委 員

小川 豊昭 

名古屋大学教授

指導教授

尾崎 公之 

論文審査の結果の要旨

NDE1 は、染色体 16p13.11 領域に存在し、脳形成関連遺伝子の一種であり、微小管形成、細胞周期制御、神経細胞遊走などの機能に関係し、統合失調症患者が示す神経発達障害の分子基盤に関与している可能性が示唆されている。そのため、統合失調症患者の NDE1 内には、疾患発症と強く関連する rare variants が存在するという仮説を立て、同遺伝子のシーケンス解析を実施し、同定された rare variants の機能解析を通じて、統合失調症病態との関連を検討することにした。433 名の統合失調症患者の NDE1 のタンパク質コード領域をサンガー法にて変異探索を実施した結果、頻度が低く（1%未満）、かつデータベース (dbSNP136) に未収録の 3 種類の新規変異が見つかった。それらの変異に関して、新たに患者・健常対照者のサンプル（統合失調症 3554 名、双極性障害 1041 名、健常対照者 4746 名）を用いた関連解析を実施した結果、アミノ酸配列を変化させる変異である S214F が統合失調症と有意な関連（オッズ比；7.1, $p=0.039$ ）を示した。S214F は機能解析により、胎生期の神経細胞遊走に関与する 14-3-3 ϵ との相互作用が減弱すること、さらに培養海馬神経細胞において、軸索伸長に影響を有することが判明した。後方視的に S214F を有する患者群（計 6 名）の臨床表現型を確認したが、明らかな共通点は認めなかった。本研究にて同定された NDE1 の稀な遺伝子変異は、神経発達に影響を与えることが判明し、統合失調症の神経発達障害仮説を支持することが示唆された。特に S214F は統合失調症病態モデルとして有望であり、さらなる機能解析が期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. シーケンス解析により同定される稀な変異は今後、次世代シーケンサーを用いた解析サンプル数の増加と共に、益々増えていくと考えられる。タンパク質構造や相互作用の変化予測方法の発展が待たれるが、当面は、de novo 変異や家系内にて疾患と連鎖している変異、さらには表現型と関連する可能性のある生物学的 pathway に存在している変異など、注目する変異を絞ることが必要である。
2. 本研究にて発見された S214F を有する統合失調症患者は、合計 6 名存在しているが、いずれも発達歴などを詳細に聴取できず、表現型との関連の評価は困難であった。しかし、変異が、統合失調症発症の原因の一部となっている可能性は、関連解析や機能解析から示唆された。
3. NDE1 の S214F 変異体を用いた実験により、YWHAE との相互作用変化や、神経軸索伸長に対する影響が判明したが、本変異と統合失調症病態とのさらなる関連を証明するためには、動物モデルの作製や患者由来 iPS 細胞樹立などを通じて、本変異のさらなる機能解析が望まれる。

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	木村 大樹
試験担当者	主査	大野 欽司	山田 清文	小川 豊昭
	指導教授	尾崎 三久		

(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. 一塩基変異のタンパク質機能に与える影響の評価の方法について
2. 同定された変異と患者臨床表現型との関連について
3. 同定された変異機能解析による統合失調症分子病態への寄与について

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。