

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 邢 婧睿

論 文 題 目

Resequencing and Association Analysis of *PTPRA*, a Possible Susceptibility Gene for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders

(統合失調症と自閉症スペクトラム障害の可能な感受性遺伝子-*PTPRA*のリシーケンスと関連解析)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

小川豊昭



委員

名古屋大学教授

貝淵弘三



委員

名古屋大学教授

山田清文



指導教授

名古屋大学教授

尾崎志江



論文審査の結果の要旨

PTPRA 遺伝子は RPTP- α というタンパク質をコードし、神経発達において非常に重要である。統合失調症 (SZ) と自閉スペクトラム症 (ASD) は、ともに病態に神経発達が関与すると考えられ、遺伝的リスクの多くを共有し、これまでの連鎖解析、ゲノムワイド関連解析、タンパク質表現解析および動物モデルにおいて、両障害との強い関係性が示唆されている。そこで、我々は 382 名の SZ 患者の DNA サンプルにて *PTPRA* 遺伝子のタンパク質コード領域の配列をリシーケンスし、稀な (MAF < 1%) ミスセンス変異を探索した。検出した変異を SZ 患者 944 人、ASD 患者 336 人、および健常者 912 人を含む独立したサンプルセットで関連解析を行った。その結果、8 個の稀な変異 (そのうち、新規変異が 3) が、スクリーニング段階で同定された。その後の関連分析において、1 つのミスセンス変異、L59P は、SZ 患者だけで観察された。また、3' UTR 領域にある新規の重複、174 620_174623dupTGAT は、Musashi Binding Element 内に位置すると予測された。結論として、SZ や ASD に関連する *PTPRA* 遺伝子の稀なミスセンス変異は見られなかったが、今回、検出された変異は、キャリアの感受性を増加させる有害な影響を持つ可能性があるかと予想される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. この遺伝子がコードされるタンパク質 (RPTP- α) は、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTP) ファミリーのメンバーである。この PTP は、細胞外ドメイン、単一の膜貫通セグメント、そして 2 つのタンデム細胞質内触媒ドメインを含み、受容体型 PTP になる。脱リン酸化より、Src ファミリーチロシンキナーゼを活性化することで、細胞の接着および増殖に関与している。例え、C-Src と Fyn などの Src ファミリータンパク質の活性化を介して、焦点接着キナーゼ (FAK) との関連を高める。そのことで、NCAM との MAPK などの神経発達に関連した基質のリン酸化を増強する。最終的に、統合失調症に強く関与する NMDAR の hypoactivation をもたらす。
2. RPTP- α は、PKA シグナリングを介して調節されている。PKA は cAMP によって活性化され、ATP からホスフェートを基質に転送する。細胞内 cAMP のレベルは、AC (アデニリルシクラーゼ) 及び PDE (ホスホジエステラーゼ) との間の活性バランスによって調節される。神経伝達物質、ホルモン、炎症性刺激、ストレスなどの細胞外刺激は、GPCR と CAMKs、に作用し、ACS および PDE の活性化を調節する。一旦活性化されると、PKA は、PTP をリン酸化し、不活性化を引き起こす。
3. 臨床所見のギャップにもかかわらず、複数の証拠は、二つの障害間に遺伝的病因の重なりが存在することを示唆する。この現象は特に CNV 研究でよく見られる。また、*PTPRA* は、マウスモデルにおける髄鞘形成の調節に関与している。そのプロセスは、統合失調症と ASD の両方に重要な発症機序としている。

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	邢 婧睿
試験担当者	主査 小川 望昭	指導教授	貝 瑞弘 尾崎 志子	小田 清文
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. <i>PTPRA</i>遺伝子の神経学的機能について 2. <i>PTPRA</i>遺伝子上流調節因子について 3. 本研究において、ASDサンプルを含む理由について <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、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>				