

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 石塚 佳奈子

論 文 題 目

Investigation of Rare Single-Nucleotide *PCDH15* Variants in
Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders

(統合失調症と自閉スペクトラム症における

PCDH15 遺伝子内の稀な一塩基変異の探索)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小川 豊昭



名古屋大学教授

委員

貝 瑞 弘 三



名古屋大学教授

委員

萩 朋 男



名古屋大学教授

指導教授

尾崎 信之



論文審査の結果の要旨

遺伝子研究における common disease-rare variants 仮説を踏まえ、神経分化やシナプス形成に関わるカドヘリンスーパーファミリーのひとつ、*PCDH15* の稀な一塩基変異 (SNV) と統合失調症 (SCZ) および自閉スペクトラム症 (ASD) の関連を探索した。患者 562 名において、*PCDH15* コーディング領域から一つの splice site 変異と 15 の missense 変異を検出した。タンパク機能への影響が想定される極めて稀な 6 つの SNV を選択しての関連解析では、SCZ および ASD と統計学的に有意な関連は認めなかった。特に 4 つの SNV (p.R219K, p.T281A, p.D642N, c.3010-1G>C) は本研究参加者計 4,575 人から一人、もしくは 1 家系でのみ検出された極めて頻度の低い SNV と判明した。サンプルサイズの拡大、あるいは家族内集積性の高いサンプルにより、神経発達障害との関連を遺伝学的に検証することが期待できる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

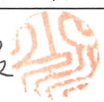



1. DSM の診断分類がひとつの障害に多彩な重症度、表現型の患者を含むこと、健常を規定する根拠がないことは、本研究のみならず精神障害研究全体における根本的な問題である。今後は、遺伝子変異を有する人に共通の表現型を探索する、genotype-phenotype に基づいた探索が求められる。
2. カドヘリンリピートでよく保存された Ca^{2+} 結合モチーフ上の変異はタンパク機能に影響することが報告されているが、本研究で見出した変異は全て、モチーフ以外の部位に位置していた。今回は実施できなかったが、スプライスサイト変異が真にスプライシングに影響するかどうかは、変異保有者の末梢血から樹立したリンパ芽球を用いた、mRNA の発現を確認する方法がとられる。
3. アッシャー症候群患者の両親を精神医学的に検討した報告は、調べる範囲で見出せなかった。アッシャー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり、両親は必然的にヘテロ変異を有する。我が国におけるアッシャー症候群の有病率は人口 10 万人あたり約 6.7 人、そのうち *PCDH15* が関与するものは 2.5% 程度、すなわち *PCDH15* が関与するアッシャー症候群の発症頻度はおよそ 100 万人に 1.68 人 (1.68×10^{-6}) と推定される。アッシャー症候群の患者頻度 $1.68 \times 10^{-6} \div$ ヘテロ変異保因者 (父) 頻度 (1/400) \times ヘテロ変異保因者 (母) 頻度 (1/400) \times 1/4 であることから、*PCDH15* ヘテロ変異を保有する親の頻度はおよそ 400 人に一人と算出される。この遺伝子の変異探索と、変異保有者の精神医学的な表現型を詳細に評価することで、*PCDH15* と精神障害の関連を明確にすることが期待される。

本研究は、精神障害の遺伝要因を解明する上で、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	石塚 佳奈子
試験担当者	主査 小川豊昭  貝指弘三  萩 明男  指導教授 尾崎 玄一 			

(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. 既存の診断基準で患者群と健常対照群を分けることの妥当性
2. 一塩基変異が及ぼす影響の評価方法について
3. アッシャー症候群患者の親 (PCDH15ヘテロ変異保有者) の表現型について

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。