

別紙1-1

## 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 高 崎 悠 登

論 文 題 目

Mutation screening of *GRIN2B* in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population

(本邦における統合失調症と自閉スペクトラム症に関連する *GRIN2B* の遺伝子変異の探索)

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

貝淵弘三



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 悠天



## 論文審査の結果の要旨





今回、日本人の集団における統合失調症と自閉症患者のゲノムサンプルを用いて、NMDA 型グルタミン酸受容体のサブユニットタンパク質をコードする *GRIN2B* のターゲットリシークエンスを実施し、その結果として5つのアミノ酸置換を生じる稀なミスセンス変異を同定した。さらに、別のケースコントロールサンプルセットを使用して、同定されたミスセンス変異のジェノタイピングによる関連解析を実施した。いずれの変異においても各疾患との有意な関連性は示されなかったが、p.K1292R はリシークエンスおよび関連解析を通じて統合失調症群にのみ検出された。今後は、サンプルサイズの拡大を計るとともにその他のサブユニットの評価も行うことで発症脆弱性の解明につながると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. NMDA 型の遺伝子変異のバリエーションと表現型の関連性についてはまだ明らかになっていない。過去の先行研究では、精神遅滞とてんかんを持つ患者から *GRIN2B* や *GRIN2A* に機能欠失型変異が同定されている。また全エクソーム解析を用いたケースコントロール研究では、*GRIN2B* の変異が自閉症患者に多く見られることが報告されている。
2. リシンおよびアルギニン酸はアミノ酸の分類上同じ塩基性アミノ酸であるが、タンパク質翻訳後に受けるアミノ酸修飾が異なる。リシンでは、ユビキチン化・SUMO 化・メチル化・N-結合型グリコシル化等の修飾を受けることに対し、アルギニンはメチル化が主な修飾である。これらのアミノ酸置換による特性の変化は結合に変化を及ぼす影響がある。また p.K1292R を含めたミスセンス変異の影響を調べるためには、分子生物学的手法を用いる必要があり、今後の研究課題として検討すべき点である。
3. 本研究のデザインでは、対象となる集団にて特異的にみられる変異が検出される可能性がある。それらのコホート依存的な変異と疾患脆弱性に関連のある変異を区別するためには、変異のスクリーニングと関連解析を行う対象をできるだけ均一な集団とすることが重要であると考えられる。また、関連解析におけるサンプル数を拡大することで、よりエフェクトサイズの小さい変異でも疾患との関連性を明らかにすることができ、上述の変異の区別には有用であると考えられる。

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	高崎 悠登
試験担当者	主査 小川 豊昭  貝根 弘三  萩 明男  指導教授 尾崎 系次 			
<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"><li>1. <i>GRIN2B</i>の遺伝子変異と表現型への影響について</li><li>2. p. K1292RによるNR2Bの機能への影響について</li><li>3. 集団依存的な変異の区別および除外の方法について</li></ol> <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>				