

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 森山 佳則

論 文 題 目


Altered proteomic profile in umbilical arterial serum from mothers with schizophrenia

(統合失調症をもつ妊婦における臍帯動脈血の血清プロテオーム変化)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

委員

高橋義行 

名古屋大学教授

委員

門松健治 

名古屋大学教授

指導教授

志川史隆 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、統合失調症の発症に胎児期の炎症暴露が影響しているという胎児プログラミング仮説に基づき、統合失調症をもつ母から出生した児は出生時点で臍帯血プロテオームが変化していることを確認した。有意な発現上昇を認めた蛋白質として Transthyretin が同定された。遺伝子オントロジー解析では「古典的補体経路の活性化」に、パスウェイ解析では「補体凝固カスケード」に、それぞれ差次的発現蛋白質が最も有意に集積していることが示された。母体血でも同様の結果を得た。これにより、統合失調症をもつ母から出生した児は子宮内で補体の活性化を来していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 他の精神疾患についても同様に差次的発現蛋白質を同定できると考えられる。例えばうつ病では統合失調症とは異なる原因遺伝子や発現変化蛋白質が同定されているので、プロテオーム解析により疾患特異的な蛋白質発現パターンを捉えることができれば、児がどの精神疾患に罹患しやすい状態になっているかを判別することに発展する可能性がある。ただし、補体活性化は自己免疫疾患にも大きく関与しているなど、精神疾患以外への影響も考慮する必要がある。
2. 羊水中の蛋白質等の解析は子宮内環境の評価という観点でよく行われているので、羊水のプロテオーム解析も児への胎児期の影響の解明に寄与する可能性がある。ただし、児が実際に受けた影響を評価するには、今回のように児の体内での変化を直接反映しうる臍帯動脈血を用いる方がより適切であると考えられる。
3. Transthyretin は非妊婦統合失調症患者での発現変化が報告されている。この蛋白質は甲状腺ホルモンを脳に輸送する役割を担うとされ、甲状腺機能異常症は精神症状を発症しうることを考えると、Transthyretin の発現変化は統合失調症の病態に直接関与している可能性が示唆される。
4. 今回同定されたプロテオーム変化は、合併症のない妊婦を対照とすることで、統合失調症による影響と判断された。妊娠によるプロテオーム変化を示した報告はないが、妊娠による影響ではないことは、妊娠中と産後の末梢血を比較することで議論できる可能性がある。
5. 児は父からも影響を受ける可能性はあり、父に関する情報や末梢血の解析により新たな知見を得られる可能性がある。ただし現状では診療上でそれらを取得することが困難であるため、問診を中心に診療体制の変化が求められる。

本研究は、統合失調症の次世代への影響を抑制することを検討する礎となる、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	森 山 佳 則
試験担当者	主査	豊城 伸哉	副査 ₁	高橋 義行
	副査 ₂	阿部 健治	指導教授	吉川 史隆
(試験の結果の要旨)				
<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. 臍帯血プロテオーム解析を他の精神疾患に展開できる可能性について 2. 羊水プロテオーム解析について 3. Transthyretinの発現変化の意義について 4. 妊娠によるプロテオーム変化の可能性の除外について 5. 児への父からの影響について <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、産婦人科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>				