

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 余 妍 洁

論 文 題 目

Rare loss of function mutations in *N*-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility

(NMDA 型グルタミン酸受容体における稀な機能喪失型変異と統合失調症の発症脆弱性への関与)

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 根 弘 三



名古屋大学教授

委員

山 田 清 文



名古屋大学教授

指導教授

江 崎 三 江



論文審査の結果の要旨

別紙1-2

私たちは次世代シーケンサーの Ion torrent PGM を使い、患者群に NMDA 型受容体のサブユニットをコードする遺伝子 (*GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2C*, *GRIN2D*, *GRIN3A*, *GRIN3B*) をシーケンスし、患者群 (統合失調症, 自閉症) の DNA の中に以上の領域の変異を検出を行った。その結果は 40 個の稀な変異を見つけ、その中に、タンパク質翻訳のリーディングフレームのずれを引き起こす frameshift 変異と内含子保留になる原因の splice site 変異がある。

以上の二つの変異は loss of function だと認定されている。

その loss of function 変異と疾病発生の繋がりを見つけ出すために、もっと大規模にサンプルに association analysis を行い、患者と健常者は、変異発生率は一致するかどうか、関係があるかどうか、延いてはそれらの変異で疾病の発生と繋がりがあるかどうかを見つけそうとしたが、大規模の患者群に健常者に以上の異変を見つけなかった。従って、その二つの変異はウルトラ稀な変異と考えられる、そのような変異は精神疾患に重要であるのエヴィデンスが最近出ている。

また、splice site 変異でタンパク質の形成に影響を与えるかどうかを見つけるために、minigene 実験も行った。以上の研究に基づき *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2C*, *GRIN2D*, *GRIN3A*, *GRIN3B* に対するシーケンスで、loss of function などの稀な変異を検出した、今度の研究の結果は統合失調症と神経発達に関連性に対する理解が深まることできるだろう、また現在までの統合失調症と神経発達障害の仮説に一致した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今までの研究は単なる一つの稀な変異で家系との関連性、あるいはその影響が未解明で、分かっているのがただ統合失調症と自閉症の家系で、稀な変異の存在は健康人より高い。
- 2,3. 本研究で見つけた異変は遺伝因子分野に限り、統合失調症や自閉症との各症状の繋がりはまだ見つけなく、薬品と関連性もまだである。
4. 今までの研究では NMDA 受容体の二つのサブユニット NR2C と NR2D が皮質辺縁系回路に局在することを示唆している、NMDA 受容体のチャンネルブロッカーは NR2C と NR2D に対し、もっと高い感受性を持ち、これも統合失調症の病理学特徴と一致で、GRIN2C と GRIN2D 変異の重要性を強調した。そして、NR2C は恐怖感知及び作業記憶に重要な役割を持ち、これらの発見の重要性は個別の理解だけでなく、統合失調症陰性症状の一部として、NR2C 受容体と疾病発病になる前の関連性は私たちの想像以上強いかもしれません。

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	余妍洁
試験担当者	主査	小川 豊昭	副査:	貝 淵 弘三
	副査 ₂	山田 清文	指導教授	余 妍洁
(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. rare mutationを探索する意味として、一つ家系的に何が発見はあるか 2. 今回NMDARで見つけた変異は、薬物の運用について 3. 今回見つけた変異と疾患の症状の関係ははっきりしていますか 4. GRIN2CとGRIN2Dは、神経発達にどのような影響があるか <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>				