

京都大学	博士（医学）	氏名	磯部 昌憲
論文題目	Polymorphism within a neuronal activity-dependent enhancer of <i>NgR1</i> is associated with corpus callosum morphology in humans (<i>NgR1</i> 遺伝子の神経活動依存性エンハンサー領域の遺伝子多型はヒトの脳梁の形態に関連する)		
(論文内容の要旨)			
<p>染色体 22q11.2 領域の遺伝子コピー数異常である 22q11.2 欠失症候群患者では、様々な脳形態学的変化、および一般人口の約 30 倍と極めて高い統合失調症発症率が報告されている。脳梁は、同欠失症候群患者の脳形態学的変化の中でも特に報告が多く、統合失調症でも共通して構造異常が指摘されている部位である。22q11.2 領域に位置する <i>NgR1</i> 遺伝子は、軸索伸長阻害やシナプス可塑性に関連する遺伝子であり、その中の一塩基多型 (SNP) rs701428 は白質構造との相関、および統合失調症との関連性が指摘されている。以上から、最大の白質線維束たる脳梁の形成に <i>NgR1</i> 遺伝子が影響を与えることが統合失調症の病因の一端を担うとの仮説を持つに至った。本研究では、同遺伝子内の遺伝子多型と脳梁構造との関連性について核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて検討するとともに、その生体機能について生命情報科学および分子生物学的手法を用いて解析することを目的とした。</p> <p>画像解析としては、健常被験者 50 人を対象に MRI を用いて T1 強調画像および拡散テンソル画像を撮影し、2 群にわけ脳梁の体積および白質統合性について画像解析を行い、rs701428 のマイナー対立遺伝子である A アレルの有無による群間差を比較検討した。また脳梁を前方から後方に 5 部位にわけ局在についても同様に検討した。対象にした SNP は、健常被験者において脳梁構造に関連しており、マイナー対立遺伝子である A アレルを持つものは、メジャー対立遺伝子である G アレルのホモ接合体を持つものと比較して、脳梁体積が有意に大きく、また脳梁中央部において白質線維の指標のひとつである radial diffusivity (RD) 値が低いことが指摘された。</p> <p>エピゲノムデータベースを基にした解析から、本 SNP が含まれる <i>NgR1</i> 遺伝子の 3' 末端領域がエンハンサーである可能性が示唆された。大脳皮質神経細胞培養を用いたルシフェラーゼアッセイにて、同領域が神経活動依存性エンハンサーとして機能していることが明らかとなった。次いで、同 SNP による <i>NgR1</i> 遺伝子 3' 末端エンハンサー領域における転写因子誘導への影響について検討した。同部位周辺の転写因子結合部位についてデータベースから検討したところ、同 SNP のマイナー対立遺伝子である A アレルが転写因子 MYB ファミリーへの結合親和性を持つ可能性が示唆された。実際にルシフェラーゼアッセイにて、A アレルのみが Mybl2 の過剰発現により <i>NgR1</i> 遺伝子 3' 末端エンハンサー活性に影響が出ること、さらに EMSA 法により、MYB ファミリーと転写因子複合体を形成すること、その複合体形成は同アレルとの競合で減少することが証明された。以上の結果より、同アレルは Mybl2 蛋白による転写制御への感受性を高める効果を持つことが指摘された</p> <p>本研究は、<i>NgR1</i> 遺伝子が遺伝子内の一塩基多型 rs701428 の神経活動依存性エンハンサー機能を介して白質のミクロ構造およびマクロ構造に影響を与える</p>			

可能性があることを指摘した。22q11.2 欠失症候群でみられる脳梁構造の変化に同遺伝子に関連する可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

染色体 22q11.2 領域の *NgR1* 遺伝子は、軸索伸長阻害やシナプス可塑性に関連し、その一塩基多型 (SNP) rs701428 は白質構造との相関、統合失調症との関連性が指摘されている。本研究では同遺伝子多型と最大の白質線維束たる脳梁との関連性を、核磁気共鳴画像法 (MRI) で検討するとともに、その生体機能を生命情報科学および分子生物学的手法で解析した。

健常被験者 50 人の T1 強調画像および拡散テンソル画像にて、rs701428 のマイナー対立遺伝子が脳梁の体積と白質統合性に与える影響を検討した。マイナー対立遺伝子を持つものはメジャー対立遺伝子のホモ接合体を持つものと比較し、脳梁体積が大きく、脳梁中央部の radial diffusivity (RD) 値が低いことが指摘された。エピゲノムデータベース解析およびルシフェラーゼアッセイにより、本 SNP を含む *NgR1* 遺伝子の 3' 末端領域が神経活動依存性エンハンサー機能を持つことが明らかとなった。さらにマイナー対立遺伝子は転写因子 Mybl2 に結合親和性を持ち、転写制御への感受性を高めることが指摘された。よって SNP:rs701428 は神経活動依存性エンハンサー機能を介し白質のミクロおよびマクロ構造に影響する可能性が示唆された。

以上の研究は *NgR1* 遺伝子の脳梁への影響の解明に貢献し、22q11.2 欠失症候群および統合失調症の病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 9 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降