

# 論文内容の要旨

申請者氏名 泉 愛子

## <背景・目的>

Human neuropsin (*hNP*) 遺伝子は、様々な神経疾患と関連が示唆されている染色体 19q13 に局在している。*hNP* 遺伝子の splicing variant Type 2 は、ヒト脳でのみ正常に発現していることが報告され、高次脳機能の進化に関与している可能性がある。マウスを用いた先行研究により、NP 蛋白質が記憶・学習において重要であることが確認されており、*hNP* 遺伝子が記憶・学習障害を示す精神疾患の発症・病態に関与している可能性が考えられる。そこで私は、単一塩基多型 (SNPs: single nucleotide polymorphisms) を用いて、精神疾患 (アルツハイマー病を含む) および精神疾患の中間表現型と考えられている認知機能 (記憶・知能) との関連解析、SNPs の機能解析を行った。

## <対象と方法>

統合失調症患者 24 人のゲノムを用いて、*hNP* 遺伝子全域を含む 7428bp においてダイレクトシーケンシングを行い、SNPs のスクリーニングを行った。同定された SNPs の連鎖不平衡解析は Haploview プログラムにより行った。患者-健常対照群間関連解析は、統合失調症患者 439 人、うつ病患者 409 人、躁うつ病患者 207 人、健常者 727 人を対象に行い、 $\chi^2$  検定により検証した。転写調節領域にある SNPs に関しては、ルシフェラーゼアッセイ法により各対立遺伝子における転写活性を検証した。健常者 166 人の記憶力や知能機能の評価には、ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R) とウェクスラー成人知能検査法 (WAIS-R) を用いた。認知機能との関連解析には、年齢、性、教育年数を統制した共分散分析方 (MANOVA) を用いて検証した。アルツハイマー病との患者-健常対照群間関連解析は、アルツハイマー病患者 752 人、健常者 750 人を対象に行い、 $\chi^2$  検定により検証した。

## <結果と考察>

*hNP* 遺伝子上に、9 個の新規 SNPs を含む 28 個の SNPs を同定した。関連解析の結果、3 つの SNPs (SNP4: 5' 上流、SNP7: インترون 3、SNP23: 3' 下流に局在) のマイナー対立遺伝子が、躁うつ病患者で有意に多く出現していた。ハプロタイプ解析でも躁うつ病患者で有意に多く出現するハプロタイプが存在していた。認知機能との関連解析の結果、SNP4、7、23 の各マイナー対立遺伝子は、アルツハイマー病の危険因子である *ApoE* 遺伝子の影響を受けることなく「注意・集中力」および「言語性 IQ」の低下に関連していた。ルシフェラーゼアッセイの結果、SNP4 は転写活性を変化させる原因 SNPs ではなく、他の原因変異と連鎖しているマーカー SNP であることが示唆された。一方、アルツハイマー病との関連解析の結果、*hNP* 遺伝子単独での関連は見出せなかった。

本研究により、*hNP* 遺伝子多型が躁うつ病発症リスクを高める可能性、注意・集中力や言語性 IQ といった認知機能に影響を及ぼす可能性が明らかとなった。しかし、アルツハイマー病との関連は見出せなかったことから、疾患特異的に関与していることが考えられる。今後、*hNP* 遺伝子そのものの機能解析や、これらの SNPs が原因で生じる *hNP* の機能変化を見出し、疾患発症メカニズムの解析を詳細に行う必要がある。また、アルツハイマー病との追試関連解析や、*hNP* 遺伝子の近距離に存在し、アルツハイマー病の有力危険因子である *ApoE* 遺伝子との関係を検討することは、アルツハイマー病発症メカニズムの新たな展開が期待される。

## 論文審査結果の要旨

申請者氏名 泉 愛子

ヒト染色体 19q13 に存在する Human neuropsin (*hNP*) 遺伝子は、様々な神経疾患と関連が示唆されている。NP 蛋白質が記憶・学習において重要であることがマウスを用いた研究で明らかとされ、また分子進化の研究から類人猿の認知機能の発達に重要であることが考えられている。泉さんはヒトでの遺伝子多型を観察すればヒトの認知機能、延いては精神疾患との関連性が明らかになると予測し、最初にこの遺伝子の SNP 解析を行って 28 個の SNPs を同定した結果、これまでに登録されている SNPs19 個に加えて、新規 SNPs9 個を同定した。新規 SNPs を含むこれら 28 個の *hNP* 遺伝子の解析を進めるうち、泉さんは注目した 3 つの SNPs (SNP4: 5'上流、SNP7: インترون 3、SNP23: 3'下流に局在) のマイナー対立遺伝子が躁うつ病患者で有意に多く出現し、マイナー対立遺伝子が躁うつ病と有意に関連することを明らかとした。またこの 3 つのマイナー対立遺伝子と認知機能との関連解析の結果、SNP4、7、23 の各マイナー対立遺伝子が「注意・集中力」および「言語性 IQ」の低下に関連することを明らかとした。SNP4 について各種培養細胞をもちいてルシフェラーゼアッセイをおこなった結果、SNP4 は転写活性を変化させる原因 SNP とは特定できず、マイナー対立遺伝子の精神疾患、言語性 IQ 低下の原因を転写効率あるいはタンパクの分泌効率などの面から特定するまでには至らなかった。しかしながら、*hNP* 遺伝子多型が躁うつ病発症リスクを高める可能性、注意・集中力や言語性 IQ といった認知機能に影響を及ぼす可能性が明らかとできたことは、躁うつ病、認知機能の新たな危険因子であることを示すきわめて重要な知見として今後の疾患研究に大きな影響を与えるものと考えられる。

以上のように、本論文は人間としての本質である認知機能において本遺伝子が重要な役割を持ち、その変異が精神疾患を発症させる可能性を示唆するもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。