

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 589 号	学位申請者	横塚 紗永子	
審査委員	主査	高嶋 博	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	浅川 明弘	副査	武田 泰生
	副査	久保田 龍二	副査	橋口 昭大

**Positional cloning and comprehensive mutation analysis identified a novel *KDM2B* mutation in a Japanese family with minor malformations, intellectual disability, and schizophrenia**

(身体小奇形、知的障害と統合失調症を呈する日本人家系における)

ポジショナルクローニング法と包括的変異解析による新規 *KDM2B* 遺伝子変異の同定)

統合失調症 (SCZ) は遺伝的要因が強いが、疾患単位としては生物学的にも遺伝学的にも不均一な集団であるため、病因遺伝子を見出すために、中間表現型という概念を用いることがある。中間表現型のなかでも、身体小奇形と SCZ の関連は様々な研究で見出されてきた。SCZ では多くの遺伝子連鎖解析やゲノムワイド関連研究が行われ、いくつかの候補遺伝子が同定されているが、SCZ との機能的な関連性については、解明されていない部分が多い。今回学位申請者は、中間表現型として Marfan 症候群様身体奇形、知的障害を有する日本人 SCZ 家系において、遺伝子連鎖解析に加え全エクソーム解析を含めた包括的遺伝子変異解析を行なった。

その結果、本研究では以下の知見が得られた。

- 1) SNP アレイとマイクロサテライトマーカーを組み合わせたゲノムワイド連鎖解析によって絞り込みを行い、12 番染色体長腕と 17 番染色体短腕において LOD 値 2.4 以上の領域が得られた。
- 2) ハプロタイプ解析を行い、染色体 12q24.11 から 12q24.32 上の rs12318877 と rs12369523 で区切られた 11.3Mb の領域において、家系内の発端者、母、姉、兄の 4 名の連鎖が明らかとなった。候補領域内の全エクソーム解析、サンガー法による遺伝子配列解析およびコピー数変異も含めた解析を行った。その結果、LOD 値が最も高い領域に位置する 12 番染色体の *KDM2B* 遺伝子上に非常に稀で家系内の罹患者に共分離する c.2173A>G (p.A725T) 変異を同定した。In silico tools を用いた変異の評価では複数の tools で異常性を示した。東北メディカルメガバンク機構データベース日本人 8300 人 (8.3KJP) では頻度は 0.0004 と低かった。17 番染色体上に機能的に精神疾患に関係しうる遺伝子変異は認めなかった。
- 3) 健常 50 名と家系と関連のない SCZ 患者 141 名を対象にサンガー法で *KDM2B* 遺伝子塩基配列を行い、SCZ 患者 1 名に 8.3KJP では変異の報告がない、非常に稀な c.3007G>A (p.G1003S) 変異を検出した。
- 4) リンパ芽球様細胞から抽出した mRNA から cDNA を合成し行なった定量的 PCR では *KDM2B* c.2173G>A mRNA の発現量は健常のほぼ半分となった。一方リンパ芽球様細胞から抽出したヒストンで行なった、H3K4 トリメチル量解析では疾患と健常に明らかな H3K4 トリメチル量の差は認めなかった。

*KDM2B* 遺伝子はヒストン脱メチル化酵素遺伝子であり、ヒストン修飾因子の稀な遺伝子変異が稀な精神神経疾患と身体小奇形を有する疾患と関連しているとの報告が多数ある。H3K4 メチル化酵素遺伝子である、*SETD1A* の変異は唯一エクソームワイドな有意水準で SCZ のリスクであることが繰り返し報告されている。本研究で見出した稀な *KDM2B* は同部位の脱メチル化酵素遺伝子であり、機能的な変異である c.2173A>G (p.A725T) は統合失調症や精神神経疾患と身体小奇形の原因遺伝子である可能性が高い。一般の統合失調症患者より同定された c.3007G>A (p.G1003S) 変異も統合失調症の発症に関与している可能性が高い。今後の研究として、*KDM2B* 蛋白質の神経系での発生や発達段階における異なる機能解明が必要となる。

本研究は、*KDM2B* 遺伝子上の稀な変異が統合失調症の病因関連遺伝子となる可能性を示したものであり、学術的に学位論文として十分な価値を有するものと判定した。