

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
金 沢 徹 文	主 査 教 授 米 田 博 副 査 教 授 千 原 精 志 郎 副 査 教 授 黒 岩 敏 彦 副 査 教 授 林 秀 行 副 査 教 授 鈴 木 廣 一
主論文題名 The Utility of SELENBP1 Gene Expression as a Biomarker for Major Psychotic Disorders: Replication in Schizophrenia and Extension to Bipolar Disorder With Psychosis (SELENBP1 遺伝子の精神病バイオマーカーとしての有用性: 統合失調症での再現と精神病症状を伴う躁うつ病への拡大)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究の目的》 精神科の主要な疾患である統合失調症と躁うつ病において、その診断は未だ経時的な臨床症状観察に依っている。このため客観的な指標として生物学的マーカー(バイオマーカー)の開発が世界中で盛んに進められている。2005年 Glattらが National Brain Bank 所蔵の死後脳サンプルと統合失調症患者血液より採取された RNA のマイクロアレイ解析にて有意に Selenium Binding Protein 1(SELENBP1)遺伝子発現量が増加していたことを報告し、バイオマーカーとなりうる事を示唆した。そこでわれわれは Stanley Brain Databank 所蔵の統合失調症、躁うつ病、さらに対照者の SELENBP1 遺伝子発現量を定量的 RT-PCR にて解析し、その有用性を検討した。</p> <p>《対象と方法》 実験には Stanley 財団より寄贈された死後脳サンプルを用いた。対象疾患は統合失調症と躁うつ病でそれぞれ 34 例、33 例(うち幻覚や妄想などの精神病症状を伴う 20 例を含む)の解析を行った。対照群として 34 例の精神症状をもたない群の解析も同時に行った。検討を行った脳部位は背外側前頭前野(DLPFC)で、-80℃に保存した RNA サンプルに iSCRIPT(Bio-Rad)を用いて逆転写反応を行った。分光光度計による濃度測定の後、10 ng cDNA、SELENBP1 の primer と probe (Applied BioSystems) を iQ5(Bio-Rad)を用いることで定量的 RT-PCR を行い、negative control も同時に解析した。内因性コントロールとして β-actin と GAPDH を用い、最終的により定常的であった GAPDH の値をコントロールとした。統計解析には ANCOVA を用い、SPSS にて解析を行った。</p> <p>《結 果》 統合失調症群と正常対照群との比較では統合失調症群の RNA 量が 11%高く、統計学的に有意差 ($p<0.05$)を示した。また 34 例の統合失調症と 20 例の精神病症状を伴う躁うつ病とを一群と見なし、それ以外の精神病症状を認めない群との比較において統計学的により強い有意差を認めた($p<0.001$)。</p>	

《考 察》

ヒト脳における SELENBP1 遺伝子の機能についてはいまだ充分には明らかにされていない。しかし selenium binding protein が神経芽細胞腫の成長において g-actin と競合することから、神経細胞の発達に関与しているとの報告があり、統合失調症の生物学的発症モデルである神経発達障害仮説に何らかの関係を示すものと考えられる。今回の研究では SELENBP1 の遺伝子発現が統合失調症と正常対照群との間で有意差が見られ、さらに幻覚や妄想などの精神病症状を有する群と有しない群の二群に分類すると、二群間でより強い有意差を認めた。このことは妄想や幻覚といった精神病症状が、従来の疾患分類の枠組みを超えて分子生物学的に規定される可能性を示していると考えられる。すなわち症候学的に分類される精神病症状のバイオマーカーとして、この SELENBP1 遺伝子発現量が有用であることが示唆された。本研究の問題点としてはバイオマーカーとしての臨床上の有用性が脳組織の発現量変化だけでは不十分であることや、他の脳部位での再現を欠いているといった点が挙げられる。また今回の研究で認められた本遺伝子の発現量変化が症状の発症に関わるものか、発症後に二次的に変化したものであるのかといった問題は、今後さらに検討しなければならない。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	金 沢 徹 文
論文審査担当者		主 査 教 授 米 田 博	
		副 査 教 授 千 原 精 志 郎	
		副 査 教 授 黒 岩 敏 彦	
		副 査 教 授 林 秀 行	
		副 査 教 授 鈴 木 廣 一	
主論文題名			
<p>The Utility of SELENBP1 Gene Expression as a Biomarker for Major Psychotic Disorders: Replication in Schizophrenia and Extension to Bipolar Disorder With Psychosis (SELENBP1 遺伝子の精神病バイオマーカーとしての有用性: 統合失調症での再現と精神病症状を伴う躁うつ病への拡大)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>精神科の主要な疾患である統合失調症と躁うつ病において、その診断は未だ経時的な臨床症状観察に依っている。このため客観的な指標として生物学的マーカー(バイオマーカー)の開発が世界中で盛んに進められている。申請者は Stanley Brain Databank 所蔵の統合失調症、躁うつ病、さらに対照者の SELENBP1 (Selenium Binding Protein 1) 遺伝子発現量を定量的 RT-PCR にて解析し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。統計解析には ANCOVA を用い、SPSS にて解析を行った。</p> <p>背外側前頭前野で解析した結果、統合失調症群と正常対照群との比較では統合失調症群の RNA 量が 11%高く、統計学的に有意差($p<0.05$)を示した。また 34 例の統合失調症と 20 例の幻覚や妄想などの精神病症状を伴う躁うつ病とを一群と見なし、それ以外の精神病症状を認めない群との比較において統計学的により強い有意差を認めた($p<0.001$)。</p> <p>ヒト脳における SELENBP1 遺伝子の機能についてはいまだ充分には明らかにされていない。しかし selenium binding protein が神経芽細胞腫の成長において g-actin と競合することから、神経細胞の発達に関与しているとの報告があり、統合失調症の生物学的発症モデルである神経発達障害仮説に何らかの関係を示すものと考えられる。今回の研究では SELENBP1 の遺伝子発現が統合失調症と正常対照群との間で有意差が見られ、さらに精神病症状を有する群と有しない群の二群に分類すると、二群間でより強い有意差を認めた。このことは幻覚や妄想といった精神病症状が、従来の疾患分類の枠組みを超えて分子生物学的に規定される可能性を示していると考えられる。すなわち症候学的に分類される精神病症状のバイオマーカーとして、この SELENBP1 遺伝子発現量が有用であることが示唆された。</p> <p>本研究において得られた成果は、統合失調症の病因やその主たる症状である精神病症状の病態解明に貢献するものである。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>			

(主論文公表誌)

American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)
10.1002/ajmg.b.30664