

氏名(本籍)	神谷 篤(愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第338号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位論文題目	A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development (DISC1における統合失調症関連遺伝子変異による大脳皮質発達障害)
審査委員	主査 教授 木村 宏 副査 教授 新井 良八 副査 教授 陣内 皓之祐

論文内容要旨

*整理番号	342	(ふりがな) 氏 名	神谷 篤
学位論文題目	A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development (DISC1 における統合失調症関連遺伝子変異による大脳皮質発達障害)		
<p>(目的)</p> <p>DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia1)は、スコットランドのある精神疾患多発家系で統合失調症の原因遺伝子のひとつとして同定された遺伝子であるが、その機能についてはいまだよく解かっていない。この家系では、統合失調症をはじめとする主な精神疾患に罹患した患者は、染色体均衡転座により、DISC1 タンパク質の C-terminal の欠損が生じている(変異型 DISC1)ことが予測された。これまでの我々の研究は、DISC1 がこの欠損領域において大脳皮質の発達に重要な役割を持ついくつかの重要なタンパク質(NUDEL など)と結合すること、また PC12 細胞の突起伸長に関与することを明らかにしてきた(Ozeki et al PNAS 2003)。今回我々は、さらに DISC1 の培養細胞およびマウス個体での機能解析を行うことで、統合失調症の原因解明、特に神経発達障害仮説を証明することを、その研究目的とした。</p> <p>(方法)</p> <p>免疫沈降法をはじめとする生化学的手法により、DISC1 の結合タンパク質の同定およびその機能的特徴を明らかにし、さらに培養細胞染色、PC12 細胞を用いた neurite outgrowth assay、nocodazole による Microtubule reorganization assay、RNA 干渉法(RNAi)による DISC1 タンパク質発現抑制実験等により DISC1 の細胞レベルでの局在変化と機能、そして変異型 DISC1 の dominant negative としての機能を解析した。また個体レベルでは、マウス子宮内胎児脳に対する電気穿孔による変異型 DISC1 および DISC1 RNAi の遺伝子導入により、大脳皮質の発達段階における DISC1 の機能解析を試みた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

(結果)

DISC1は微小管細胞骨格関連 dynein motor complex を形成するタンパク質のひとつであり、培養細胞、及び神経細胞の中心体に局在し、微小管細胞骨格の形成に関与していることが明らかとなった。また、変異型 DISC1 は、NUDEL との結合が失われているにもかかわらず、正常な DISC1 と direct に結合することで、その局在を変化させ、さらには dynein, LIS1, NUDEL といった中心体関連タンパク質群の局在をも障害することで、微小管細胞骨格の形成を障害する dominant negative な機能を持つ可能性があることを示した。また、マウス的大脑皮質発達段階において DISC1 のタンパク質発現を抑制することで、正常な放射状神経細胞移動(radial neuronal migration)の障害と神経細胞の orientation の障害が生じること、変異型 DISC1 も同様な効果を示すことを明らかにした。DISC1 のタンパク質発現抑制により正常な radial neuronal migration が障害された神経細胞においては、遊走中の正常な神経細胞に比べ、中心体と核の間の距離が長い傾向があることが解かった。

(考察)

今回の結果から、DISC1 は中心体関連タンパク質として、神経細胞を含めた多種の細胞で、微小管細胞骨格の organization に重要な役割を持つことが示唆された。また、マウス個体を用いた実験結果から、大脑皮質発達段階において DISC1 が正常な放射状神経細胞移動(radial neuronal migration)に重要であること、おそらく DISC1 は、遊走中の神経細胞の核・中心体のカップリング(nucleus-centrosome coupling)に微小管細胞骨格の制御を通じて重要な働きを持つことが考えられる。これらの結果は、統合失調症において報告されている微小な神経細胞の配列異常などを根拠に支持されている神経発達障害仮説を、さらに支持する結果と言える。また、変異型 DISC1 が dominant negative として機能する可能性を示したことは、DISC1 が同定されたスコットランドの精神疾患多発家系における染色体均衡転座が haproinsufficiency を引き起こしている可能性は除外できないにしても、今後 DISC1 ノックアウトマウスとともに変異型 DISC1 トランスジェニックマウスの作製・解析が、さらなる DISC1 の機能解明、そして統合失調症の原因解明につながる可能性を示していると考えられる。

(結論)

今回の研究で、我々は以下のことを明らかにした。すなわち統合失調症原因遺伝子の一つである DISC1 は、中心体関連タンパク質として、微小管細胞骨格の制御を通じ、神経突起の伸長、大脑皮質発達段階における神経細胞の遊走と orientation の制御に関与している。また、DISC1 が同定されたスコットランドの精神疾患多発家系における染色体均衡転座によって生じると考えられる変異型 DISC1 は、正常な DISC1 との direct な結合を通じて、DISC1 の機能を障害する dominant negative な機能を持つ可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	342	氏名	神谷 篤
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、統合失調症の原因遺伝子の一つである DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia1) に関し、培養細胞およびマウス個体を用いて機能解析を行ったものである。その結果、DISC1 は微小管依存性ダイニン・モータータンパク複合体の一構成要素であり、培養細胞や神経細胞の中心体に局在し、微小管細胞骨格の形成に関わることが証明された。さらに神経細胞においては、軸索伸長および大脳皮質形成期における神経細胞の遊走ならびに皮質構築に寄与することが明らかとなった。また、スコットランドの精神疾患多発家系で同定された変異型 DISC1 は、野生型 DISC1 に結合してその正常機能を妨げる優性阻害効果 (dominant negative) を発揮することが示唆された。</p> <p>本研究は、統合失調症の罹患者に認められる大脳皮質の微細異形成 (構築の乱れ) を説明する有力なメカニズムを遺伝子および分子レベルで解明した点において、博士 (医学) の授与に値するものと認められた。</p>			
(平成18年 2月 2日)			