

林 順子 氏の在学期間短縮に関わる学位論文審査の要旨

論文題目

Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder (双極性障害患者前頭前野におけるプロモーター領域低メチル化と神経細胞での遺伝子特異的高メチル化)

双極性障害 (bipolar disorder, BD) は、うつ状態と躁状態の繰り返しを特徴とする、重篤な精神疾患である。発症には遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用が関与していることが示唆されているが、その詳細な機序はいまだ不明である。本研究では、双極性障害患者死後脳前頭葉試料を用い、神経細胞核単離技術を用いて神経細胞と非神経細胞を分画し、網羅的な DNA メチル化解析を行い、BD に特異的な DNA メチル化差異のある領域 (differentially methylation region, DMR) を同定し、その特性を検討した。

その結果、BD では、神経・非神経細胞ともに、プロモーター領域が低メチル化状態であり、神経細胞では、NTRK2 や GRIN1 などの成長円錐や樹状突起に関連する遺伝子が高メチル化状態であることを認めた。神経膠芽腫細胞株での検討から、気分安定薬によって誘導された DMR は、BD の DMR の約 30% と重なり、BD の DMR と逆方向への変化をすることを認めた。また、BD の神経細胞 DMR は、BD のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) で報告されたゲノム領域に有意に集積し、うつ病や統合失調症の GWAS 領域には集積は認められなかった。また、BD 死後脳では DNMT3B の過剰発現を認めた。BD の前頭葉神経細胞では、精神機能や薬理作用に直結する重要な遺伝子での高メチル化や、GWAS で報告されている領域でのメチル化変化が検出されたことから、神経細胞特異的なエピゲノム変化が病態と深く関連していることが考えられた。また、DNMT3B の発現レベルの上昇が、神経細胞特異的な DNA メチル化変化と関連している可能性が考えられた。気分安定薬によって誘導される DMR は、BD の DMR 変化とは逆の向きを示すことから、気分安定薬の作用機序として、DNA メチル化状態の正常化が関連していることが考えられた。

審査においては、(1) DNA メチル化に着目した理由、メチル化 DNA の濃縮方法 (2) DNA メチル化異常と精神症状との関連性、(3) 死後脳サンプルへの死因、性差、気分安定薬の影響、(4) DNMT3B 増加の機能的意義、メカニズム、影響する遺伝子および疾患への特異性 (5) 双極性障害 GWAS と今回のエピジェネティックな変化との関連など、幅広い内容に関して活発な質問がなされ、申請者は適切に回答された。

本研究は、BD の病態において、神経細胞特異的な DNA メチル化変化を明らかにし、その変化には DNMT3B が関与する可能性を示した。以上から、未解明な精神疾患の病態解明に寄与する優れた研究であり、学位に値すると判断する。

審査委員長 神経精神医学担当教授

竹林 実