

学位論文審査結果の要旨

氏名	舟橋 裕
審査委員	主査 大八木 保政
	副査 田中 潤也
	副査 渡邊 英昭
	副査 田中 守
	副査 元木 崇裕

論文名 統合失調症患者の血漿中エクソソームにおける、miR-675-3p 発現に対する抗精神病薬クロザピンの効果

審査結果の要旨

I 学位論文の要旨

【目的】

統合失調症(SCZ)の病因や発症機序はあきらかになっておらず、遺伝および環境の多因子疾患と考えられている。申請者はこれまでSCZのバイオマーカー探索として、末梢血液の遺伝子発現やメチル化を解析してきた。近年注目されているエクソソーム(EXO)は細胞から放出される細胞外小胞の一つであり、血液脳関門を通過することが可能で、マイクロRNA(miRNA)などを含んでいる。miRNAは一本鎖RNAであり遺伝子発現調節に重要と考えられる。SCZの病態におけるmiRNAの役割を解析する必要があると考えた。特にSCZ患者の約30%は抗精神病薬に反応しない治療抵抗性統合失調症(TRS)であり、クロザピン(CLZ)はTRSに対して最も効果的な薬剤である。本研究では、TRS患者の血漿中EXO内のmiRNAの変化を解析する。

【対象と方法】

TRS群と健常対象群の各9例の血漿サンプルより超遠心法によるEXOを単離しmiRNAを含むtotal RNAを抽出し、miRNAをmicroarray法により網羅的に比較した。さらに、発現が変化していたmiRNAについて、TRS群、CLZ非服用のSCZ群(non-TRS)、および健常対照群に分けて、qPCRで定量的解析した。また、miRNA発現に対するCLZの効果を培養SH-SY5Y細胞で調べた。本研究は、愛媛大学医学部の臨床研究倫理委員会承認されている(承認番号 R2-6)。

【結果と考察】

Microarray 解析の結果、TRS 患者群において 13 個の miRNA の発現上昇と 18 個の miRNA の発現低下が見られた。次に、有意に発現が変化していた 5 個の miRNA を選択し、qPCR 解析した。特に TRS 群で miR-675-3p の発現が有意に上昇していた。その一方、non-TRS 群では健常対照群に比べて、miR-675-3p の発現は有意に低下していた。EXO miRNA-675-3p 発現に対する CLZ の作用をドパミン系の神経芽細胞腫の SH-SY5Y 細胞で検討したところ、CLZ 処理により miR-675-3p の発現が増加した。CLZ は神経伝達物質以外にも神経炎症などに影響する可能性があり、miR-675-3p はアポトーシスや炎症に関連することが言われており、CLZ の作用や SCZ の病態に関連する可能性が考えられた。

【結論】

血漿中の EXO の miRNA の発現変化は、SCZ の病態や CLZ の作用に関連することが示唆され、特に miR-675-3p は CLZ の作用や SCZ の病態に関わる可能性が示唆された。今後は解析サンプル数を増やした検証や剖検脳の解析などが必要と考えられた。

II 公開審査会における質疑応答に関するまとめ

公開審査会は、令和 5 年 1 月 18 日に開催された。申請者が研究内容を英語で明確に発表した後、審査員から本研究に関する以下のような質問がなされた。

1. TRSとnon-TRSのmicroarray比較はしていないのか。
2. SCZ患者以外におけるCLZの作用はわかっているのか。
3. 他にどのような疾患でEXO解析が行われているのか。
4. 副作用の観点から、miRNAはマーカーとして使えるのか。
5. 耐用性不良の影響はどのように考えるのか。
6. miR-675-3pは他にどのような疾患で変化するのか。
7. CLZ以外の薬剤の影響は考えられないか。
8. なぜ対象としてTRSに着目したのか。
9. miR-675-3p上昇は薬剤の影響かSCZの病態か。
10. miR-675-3p上昇がCLZの血中濃度と相関しないのは何故か。
11. miR-675-3p上昇と精神症状の単純な相関はないのか。
12. miR-675-3pがアポトーシスと関連するのなら、SCZにもアポトーシスが関係するのか。
13. SCZに対するCLZの効果はどういう機序によるものか。
14. SCZの病因として神経炎症は一般的に言われているのか。
15. SH-SY5Y細胞はドパミンやセロトニンを産生しているのか。
16. CLZ治療で動く多数の分子をさらに詳しく解析すべきでは。
17. miR-675-3pとMEF2Cとはどのような関係か。
18. SCZの重症度はどのように評価するのか。重症度とmiR-675-3pレベルに相関はないか。
19. miR-675-3p上昇がCLZによる神経炎症やグリア反応に関与する可能性はあるのか。

申請者はそれらの質疑に対し、的確に回答した。審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。