



Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-10-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 泉, 竜太 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000414

論文内容要旨

しめい 氏名	いずみ りゅうた 泉 竜太
学位論文題名	Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain (統合失調症における mTOR シグナルを介した DPYSL2 発現の調節異常: 死後脳マルチスケール研究)
近年の統合失調症研究において、mTOR (mechanistic target of rapamycin) シグナル伝達系と DPYSL2 (dihydropyrimidinase-like 2) は、それぞれ統合失調症の生物学的メカニズムへの関与が注目されており、また、新たな治療標的候補分子として検討がなされている。一方、in vitro 研究において、DPYSL2 は、mTOR シグナル伝達系による Cap 依存的翻訳調節を受ける分子であることが知られていた。これまで、統合失調症におけるこれらの分子群の発現量変化は個々には測定された既報があったが、mTOR シグナル伝達系と DPYSL2 の相互関係にどのような変化が生じているかは検討されていなかった。 そのため、我々は、統合失調症患者 24 名と対照者 32 名の剖検脳組織の前頭前野 (PFC) と上側頭回 (STG) における mTOR シグナルを構成する分子(mTOR, ribosomal protein S6 kinase 1: S6K, phospho-p70 S6 kinase: pS6K, ribosomal protein S6: S6, phospho-S6: pS6)と DPYSL2 のタンパク質発現を ELISA 法を用いて定量し、個々の分子の疾患-非疾患間の分子発現量比較を行うと共に、mTOR シグナル伝達系と DPYSL2 の相関解析を実施した。また、これらの分子群のタンパク質発現量と SNPs との関連解析、生前の臨床プロファイル(diagnostic instrument for brain studies: DIBS)との関連解析も行なった。 その結果、PFC と STG の S6 のタンパク質発現量の平均値は、統合失調症患者で低かった ($p < 0.01$)。DPYSL2 のタンパク質発現は、mTOR 翻訳制御のエフェクターである pS6 タンパク質発現量と有意な正の相関を示した。また、これらの mTOR シグナル伝達と DPYSL2 の変化と遺伝子多型との関連解析において、pS6 と DPYSL2 発現の相関の傾きは、遺伝子多型、疾患-非疾患によって異なっており、5'TOP を含む領域に特定のハプロタイプをもつ DPYSL2 では、pS6K や pS6 などの mTOR 翻訳制御のエフェクター分子の高い発現を必要とする傾向を認めた。 以上のことから、統合失調症における S6 発現量の低下が確認され、mTOR シグナル伝達と DPYSL2 が 5'TOP Cap 依存的な翻訳を介して関係していることが支持された。また、5'TOP を含む領域に位置する DPYSL2 の特定のハプロタイプは、mTOR 翻訳制御の効率性に影響することが示唆された。本研究で得られたこれらの結果により、mTOR シグナル伝達と DPYSL2 が関わる主要な統合失調症治療戦略に関する知見がもたらされた。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和 4 年 8 月 9 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 泉竜太

所属 福島県立医科大学大学院医学研究科 神経精神医学講座

学位論文題名

Dysregulation of DPYSL2 expression by mTOR signaling in schizophrenia: Multi-level study of postmortem brain

(統合失調症における mTOR シグナルを介した DPYSL2 発現の調節異常：死後脳マルチスケール研究)

近年の統合失調症研究において、mTOR シグナル伝達系と DPYSL2 の関与が注目されている。申請者は、mTOR シグナル伝達系と DPYSL2 の相互関係に着目し、統合失調症患者と対照者の剖検脳組織の前頭前野 (PFC) と上側頭回 (STG) における mTOR シグナルを構成する分子と DPYSL2 のタンパク質発現を定量し、PFC と STG の S6 のタンパク質発現量の平均値は、統合失調症患者で低く、DPYSL2 のタンパク質発現は、pS6 タンパク質発現量と有意な正の相関を示すことを見出した。また、5'TOP を含む領域に特定のハプロタイプをもつ DPYSL2 では、pS6K や pS6 などの mTOR 翻訳制御のエフェクター分子の高い発現を必要とする傾向を認めた。

本研究の結果から、統合失調症において mTOR シグナル伝達と DPYSL2 が 5'TOP Cap 依存的な翻訳を介して関係していることが明らかになり、統合失調症治療戦略に関する新たな知見がもたらされたと考えられる。本年 7 月 12 日に開催された学位審査会においても、研究内容が明確に示された。また、審査員からの学位論文についての指摘に基づき的確な修正がなされた。これらのことから本研究は本学医学博士授与に値するものと判断できる。

論文審査委員	主査	細胞統合生理学講座	挾間 章博
	副査	神経解剖・発生学講座	八木沼 洋行
	副査	脳神経外科学講座	藤井 正別紙