

氏名	森田 幸孝
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3295 号
学位授与の日付	平成18年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A Genetic Variant of the Serine Racemase Gene Is Associated with Schizophrenia (セリンラセメース遺伝子の変異は統合失調症と関連がある)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 阿部 康二 助教授 大内田 守

### 学位論文内容の要旨

*N*-methyl D-aspartate (NMDA) 受容体はイオン型のグルタミン酸受容体の一種であり、脳の学習や記憶、認知などで重要な役割を担っている。NMDA 受容体の機能不全（機能低下）は、統合失調症の病因仮説において、最も注目されているものの一つである。近年、Snyder らが L-セリンから NMDA 受容体のアゴニストである D-セリンへの変換酵素であるセリンラセメース (SRR) を発見し、この遺伝子と統合失調症との関連が示唆されている。我々は、この SRR 遺伝子と統合失調症との相関関係について日本人のサンプルを用いて、ケース・コントロールスタディを行い、さらにプロモータ活性も測定した。また、我々は生体内の D-および L-セリンの濃度を測定し、遺伝子変異との間で関係を調べてみた。その結果、SRR 遺伝子の 5'側に存在する IVS1a+465C アレルは統合失調症群と正常群の間に有意な関連を認め、プロモーター活性では、IVS1a+465C アレルを含んだプロモーターでは、IVS1a+465G アレルを有しているものより 30%~60%の低下が認められた。一方で、SNP5 (IVS1a+465G>C)の遺伝子多型間の血清中の総セリン (L-セリン+D-セリン)、L-セリン、D-セリンの濃度測定を行ったが、遺伝子多型間では相関は認められなかった

これらの結果、IVS1a+465C アレルは SRR 遺伝子の産生を低下させ、統合失調症、特に妄想型において発症リスクを著明に増加させる可能性がある。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、L-セリンから D-セリンへ変換する酵素であるセリンラセメース(SRR)の遺伝子変異と統合失調症との関連を調べたものである。D-セリンは NMDA 受容体のアゴニストとして働き、D-セリンの産生低下は NMDA 受容体の機能低下、さらには統合失調症の発症に関与する可能性がある。SRR 遺伝子の 5'側に存在する変異の一つである IVS1a+465C アレルを統合失調症と正常群の間で比較し、このアレルと妄想型統合失調症との間で有意の相関を認めた。IVS1a+465C アレルを含んだプロモーターは IVS1a+465G アレルを含んだものより活性が低かった。本研究により IVS1a+465C アレルは SRR 遺伝子の産生を低下させ、統合失調症、特に妄想型の発症リスクを増加させる可能性が明らかになり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。