

氏名	勝 強 志
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 号
学位授与の日付	平成16年3月25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	The human frizzled-3(<i>FZD3</i>) gene on chromosome 8p21, a receptor gene for Wnt ligands, is associated with the susceptibility to schizophrenia (Wntリガンドに対する受容体遺伝子で、染色体8p21上に位置するヒトfrizzled-3遺伝子は統合失調症の発症脆弱性に関与している)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 小川 紀雄 助教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

統合失調症の病因仮説に神経発達異常が推定されている。Wnt シグナル経路は神経発達の様々な過程に関係しており、frizzled 蛋白は Wnt リガンドに対する受容体として同定されている。frizzled 蛋白の一つである frizzled-3 (*FZD3*)は、神経堤の形成や中枢神経系における軸索の発達に必要である。ヒト *FZD3* 遺伝子は、統合失調症との連鎖が報告されている染色体 8p21 に存在する。そこで、*FZD3* 遺伝子の 3 箇所の変異を用いて統合失調症との関連研究を行った。イントロン3の IVS3+258T>C 多型で、IVS3+258T の遺伝子頻度が統合失調症群において健常対照群に比べて有意に高かった。また、IVS3+258T>C と 435G>A の両多型は強い連鎖不平衡にあり、ハプロタイプ解析では、IVS3+258T-435G のハプロタイプ頻度が、統合失調症群において健常対照群に比べて有意に高かった。以上より、*FZD3* 遺伝子の IVS3+258T>C 多型、またはこれと連鎖不平衡にある近傍の変異、及び IVS3+258T-435G のハプロタイプが、統合失調症の発症脆弱性に関与していることが見出された。

論文審査結果の要旨

本研究は、統合失調症の危険因子として神経発達の様々な過程に関係しているWntシグナル経路に対する受容体として同定されており、統合失調症との連鎖が報告されている染色体8p21に存在するfrizzled-3蛋白の遺伝子解析をしたものである。Frizzled-3遺伝子の3箇所の遺伝子多型を用いて統合失調症との関連研究を行ったところ、イントロン3のIVS3+258T>C多型で、IVS3+258Tの遺伝子頻度が統合失調症群において健常対照群に比べて有意に高かった。またIVS3+258T>Cと435G>Aの両多型は強い連鎖不平衡にあり、ハプロタイプ解析では、IVS3+258T-435Gのハプロタイプ頻度が、統合失調症群において健常対照群に比べて有意に高かった。このように本研究により、frizzled-3遺伝子のIVS3+258T>C多型、またはこれと連鎖不平衡にある近傍の変異、及びIVS3+258T-435Gのハプロタイプが統合失調症の発症脆弱性に関与していることが示唆された。

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。