



平成 30 年 7 月 19 日

精神疾患治療法開発への応用に期待！ ～個々の神経細胞の動き方を対象とした新しいアプローチ法～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）精神医学・親と子どもの心療学分野の尾崎 紀夫（おざき のりお）教授、同大医学部附属病院（病院長・石黒直樹）先端医療・臨床研究支援センターの有岡 祐子（ありおか ゆうこ）特任助教、脳とこころの研究センターの森 大輔（もり だいすけ）特任准教授らの研究グループは、ヒトの iPS 細胞を用いて統合失調症患者で確認されたリーリン遺伝子変異（バリエント）^{※1}が、脳の形態形成で重要とされる神経細胞の移動において、その動き方の安定性を崩すことを明らかにしました。本研究は慶應義塾大学医学部の岡野 栄之（おかの ひでゆき）教授の研究グループと共同で実施されました。

脳が正しく機能するためには、神経細胞が生まれた場所から目的の場所まで正しく移動し、脳が正常に形作られる必要があります。この神経細胞の移動をコントロールする分子のひとつであるリーリンというタンパク質は、リーリン遺伝子によってコード^{※2}されています。これまでのゲノム研究から、リーリン遺伝子のバリエントが統合失調症などの精神疾患の発症に関与していることが示されてきました。しかし、このリーリン遺伝子のバリエントが、ヒトの脳内の神経細胞にどのような影響を及ぼし、精神疾患発症につながるのかは明らかにされていませんでした。今回、研究グループは、リーリン遺伝子のバリエントを持つ統合失調症患者から iPS 細胞を作製するとともに、ゲノム編集技術^{※3}によって人工的にリーリン遺伝子バリエントを持った iPS 細胞を作製しました。これら 2 種類の iPS 細胞から均一なドーパミン神経細胞^{※4}を作り、個々の神経細胞の移動の軌跡を調べたところ、正常なドーパミン神経細胞では移動の方向性に一貫性があるのに対し、リーリン遺伝子にバリエントをもつドーパミン神経細胞では、動きの方向性が定まらないことが明らかになりました。以上の成果は、リーリン遺伝子のバリエントによるヒトの神経細胞への影響を明らかにすると同時に、この影響（神経細胞の移動の方向性の不安定さ）を正常化することによる精神疾患治療法開発への応用が期待されます。

本研究成果は、2018 年 7 月 19 日付（日本時間午前 9 時）の国際科学誌「Translational Psychiatry」オンライン版に掲載されました。

精神疾患治療法開発への応用に期待！ ～個々の神経細胞の動き方を対象とした新しいアプローチ法～

ポイント

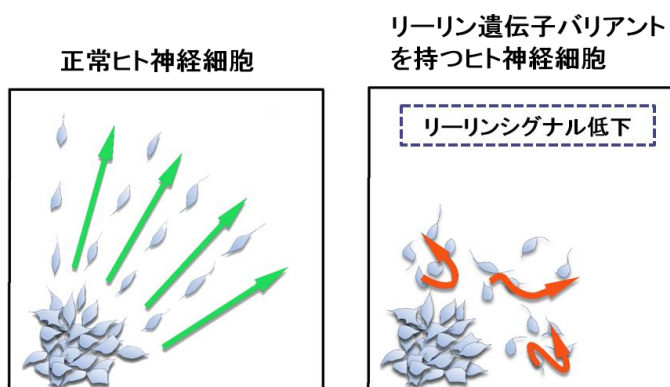
- リーリンタンパク質は、脳が正常に形作られ、正しく機能するために必要な神経細胞の動き方を制御するタンパク質です。複数のゲノム解析研究によって、リーリンタンパク質をコードするリーリン遺伝子の変異（バリエント）が精神疾患の発症に関与することが示されていますが、リーリン遺伝子のバリエントがヒトの脳内の神経細胞にどのような影響をもたらすかは不明でした。
- リーリン遺伝子のバリエントを持つ統合失調症患者の iPS 細胞、およびゲノム編集技術によって人工的にリーリン遺伝子バリエントを導入した iPS 細胞を用いることで、リーリン遺伝子バリエントを有するヒト神経細胞での解析を可能にしました。
- iPS 細胞からつくった個々の神経細胞（ドーパミン神経細胞）の移動を調べると、リーリン遺伝子のバリエントを持っていると、神経細胞の動きの方向性が不安定になることを明らかにしました。
- 個々の神経細胞の移動に着目した本研究成果は、リーリン遺伝子に関与する精神疾患の発症メカニズム解明と、そのメカニズムに着目した治療法開発につながる一歩です。

1. 背景

脳が正しく形成され、機能するためには、神経細胞がそれぞれの適切な働き場所まで、正しく脳の中を移動する必要があります。この神経細胞の動きに重要な役割を果たしている分子がリーリンタンパク質で、リーリン遺伝子によってコードされています。これまでの数多くのゲノム解析研究により、リーリン遺伝子のバリエントが、統合失調症などの精神疾患の発症に関与していることが示されてきました。しかし、精神疾患患者で確認されたリーリン遺伝子のバリエントが、ヒトの脳内の神経細胞にどのような影響を及ぼして精神疾患発症を引き起こしているかは不明でした。

2. 研究成果

ヒトの神経細胞に対するリーリン遺伝子のバリエントの影響を調べるため、リーリン遺伝子のバリエントを持つ統合失調症患者から iPS 細胞を作製するとともに、ゲノム編集技術を用いて、リーリン遺伝子のバリエントがない健常者の iPS 細胞から人工的にリーリン遺伝子バリエントを持った iPS 細胞を作製しました。次に、これら2種類の iPS 細胞から均一なドーパミン神経細胞を作製し、リーリン遺伝子のバリエントがあることによって神経細胞で何が起きるのかを調べ



患者で見つかったリーリン遺伝子のバリエントを持つ神経細胞は、

1. リーリンシグナルが低下
2. 動きの方向性が不安定

ました。その結果、リーリン遺伝子バリエーションをもったドーパミン神経細胞はリーリントタンパク質とその下流シグナル^{※5}が低下しており、細胞の動きに関与する分子群の発現が低下していました。そこで、個々の細胞の移動の軌跡を継続的に調べたところ、正常な神経細胞では動きの方向性に一貫性があった一方で、リーリン遺伝子バリエーションをもった神経細胞は、ともに移動の方向性が定まらず、不安定になっていました（上図）。

3. 今後の展開

本研究は、統合失調症患者で確認されたリーリン遺伝子バリエーションが及ぼすヒトの神経細胞への影響をはじめて示した成果であり、リーリン遺伝子に関与する精神疾患発症のメカニズム解明につながる一歩だと考えられます。今後、個々の神経細胞の動きを解析する本アプローチ法を応用した精神疾患の病態解明や、神経細胞の動きに着目した治療薬の開発が期待されます。

本研究は日本医療研究開発機構（AMED）「脳科学研究戦略推進プログラム（発達障害・統合失調症等の克服に関する研究）」「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」、新学術領域「包括型脳科学研究推進ネットワーク」「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」、文科省科学研究費助成金、の支援を受けて行われました。

4. 用語説明

※1. バリエーション

同一種の生物（本研究ではヒト）集団内でみられる DNA 塩基配列の個人差のこと。変異ともいう。バリエーションの一部は、病気の発症しやすさに関わっていることが知られている。

※2. コード

各遺伝子の DNA 塩基配列によって、構成するアミノ酸の配列が指定（コード）される。リーリン遺伝子によって、リーリントタンパク質を構成するアミノ酸がコードされ、リーリントタンパク質がつくられる。

※3. ゲノム編集技術

特定のゲノム DNA 領域を切断し、編集する技術。本研究では CRISPR/Cas9 法を用いている。

※4. ドーパミン神経細胞

脳を構成する神経細胞の一種。成熟すると神経伝達物質であるドーパミンを分泌する。リーリントタンパク質を発現していることが報告されている。

※5. リーリンとその下流シグナル

リーリンは分泌タンパク質であり、受容体である ApoER2 および VLDLR に結合すると、DAB1 のチロシンリン酸化が誘導される。この一連の情報伝達（シグナル伝達）により、神経細胞の動きが制御されている。リーリン遺伝子のバリエーションをもった神経細胞では DAB1 のチロシンリン酸化が低下していた。

5. 発表雑誌

著者 : Yuko Arioka^{1,2}, Emiko Shishido¹, Hisako Kubo¹, Itaru Kushima^{1,3}, Akira Yoshimi¹, Hiroki Kimura¹, Kanako Ishizuka¹, Branko Aleksic¹, Takuji Maeda^{1,5}, Mitsuru Ishikawa⁵, Naoko Kuzumaki^{5,6}, Hideyuki Okano⁵, Daisuke Mori^{1,4}, Norio Ozaki¹

¹ Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

² Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital, Nagoya Aichi, Japan

³ Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

⁴ Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan

⁵ Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

⁶ Department of Pharmacology, Hoshi University, Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan"

論文タイトル : "Single-cell trajectory analysis of human homogenous neurons carrying a rare RELN variant"

雑誌名 : Translational Psychiatry (英国時間 2018 年 7 月 19 日付の電子版に掲載)

DOI : 10.1038/s41398-018-0177-8

English ver.

<https://www.med.nagoya->

[u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Translational_P_20180719en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Translational_P_20180719en.pdf)