

Press Release

令和元年10月24日

— iPS 細胞を用いた研究により、精神疾患に共通する病態を発見 — 双極性障害・統合失調症の病態解明、治療薬開発への応用に期待 —

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野（尾崎紀夫教授、久島周病院講師）、慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）、大日本住友製薬株式会社リサーチディビジョン疾患 iPS 創薬ラボ（石井崇也研究員 兼 慶應義塾大学医学部生理学教室共同研究員）を中心とする共同研究グループは、ゲノムコピー数変異（copy number variation：以下、CNV）（注1）を有する双極性障害（注2）および統合失調症（注3）患者に由来する iPS 細胞（注4）を用いた研究を行い、両疾患に共通した病態として、神経細胞の形態に異常が生じることを見出しました。

本研究グループは、これらの精神疾患の病態解明を目指し、発症に関わると考えられる新規の CNV に着目しました。

第一に、それぞれ異なる CNV もつ双極性障害及び統合失調症患者の体細胞から取り出した iPS 細胞を2種類の神経細胞（グルタミン酸作動性神経と GABA 作動性神経）（注5）に選択的かつ高効率に分化させる方法確立しました。さらに、これらの得られた神経細胞について解析し、両疾患に共通して、2種類の神経細胞のいずれにおいても樹状突起の長さが短くなり、神経情報を伝達するシナプス数も減少することを明らかにしました。

今回の研究成果は、患者に由来する iPS 細胞を用いることで代表的な精神疾患に共通する病態を再現することに成功したものであり、精神疾患のさらなる病態解明や治療薬候補の開発につながることが期待されます。

本研究成果は2019年9月20日（米国東部時間）にオンラインジャーナル「eNeuro」に掲載されました。

本研究内容は慶應義塾大学医学部、大日本住友製薬株式会社でもプレスリリースを行っております。

ポイント

- 双極性障害や統合失調症は患者数の多い精神疾患でありながら、未だその原因や発症につながる詳細なメカニズムがわかっていません。また、動物とヒトとの種差（特に脳の構造や機能）が大きいことや患者の遺伝的背景が多様であるため、実験をするために病気を再現する適切なモデルを作製することが困難でした。
- 病気に強く関連すると考えられるゲノムコピー変異を持つ双極性障害患者と統合失調症患者に着目し、それぞれの患者に由来する iPS 細胞から効率よく選択性の高い神経細胞を作製することで、疾患特異的な細胞の性質を解析することを可能にしました。
- ゲノムコピー数変異をもつそれぞれの患者 iPS 細胞から作製した 2 種類の神経細胞（グルタミン酸作動性神経・GABA 作動性神経）では、いずれも共通して樹状突起長の短縮とシナプス数の減少が生じることを明らかにしました。
- 本研究成果は、精神疾患に共通する病態の再現に成功したものであり、精神疾患の発症メカニズムの解明と治療薬開発につながることで期待されます。

1. 背景

双極性障害と統合失調症はそれぞれ生涯に 1%程度の人が発症するとされる主要な精神疾患であるものの、その原因や発症につながる詳細なメカニズムは未だ明らかにはなっていません。また、医師の診断によって同じ病気とされた場合でも、遺伝的背景や環境的要因は多様であり、症状が個人によって大きく異なるなど、病態も非常に複雑です。治療薬の開発にむけた研究には動物モデルが重要ですが、ヒトと動物では脳の構造や機能の差が大きいため、動物モデルを使って病気を再現することには限界があります。このような理由から、精神疾患の病態を忠実に再現し、疾患が生じる詳細なメカニズムの解明や治療薬開発に適用できる疾患モデルの創出が強く求められています。

これまで、名古屋大学医学系研究科はゲノム解析研究により、統合失調症や自閉スペクトラム症等の発症に強く関わるゲノム変異を同定し、多数報告してきました。中でも、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）採択課題である「統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発」および「大規模脳画像解析とヒト・霊長類を連結するトランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明（精神疾患に関わる稀な遺伝子変異の探索による病態関連神経回路の解明）」プロジェクトを通じて、精神疾患の複雑な遺伝的背景の一端を解明するため、ゲノム解析研究により病的意義を有する新たな CNV（（双極性障害患者における *PCDH15* 遺伝子の欠失と統合失調症患者における *RELN* 遺伝子の欠失）（注 6））を見出しました（Kushima I, et al., Cell Rep, 2018）。

また、2006 年に京都大学の山中伸弥教授らが開発した iPS 細胞の技術を用いることで、患者由来の体細胞から iPS 細胞を作製し、これを神経細胞に分化させ、研究に活用することができるようになりました。慶應義塾大学医学部では、特にパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症（ALS）のような神経変性疾患を対象に、iPS 細胞を用いた研究成果をこれまでに多数報告してきました（Fujimori K, et al., Nature Medicine, 2018、他）。その一方で、遺伝的背景が複雑な精神疾患では、iPS 細胞を用いた研究のハードルが未だ高いという課題がありました。

このような課題を解決すべく、慶應義塾大学医学部と大日本住友製薬株式会社は 2013 年 3 月よ

り精神疾患患者由来の iPS 細胞を用いた共同研究を開始し、互いの技術と知見を用いた産学連携研究を推進してきました。

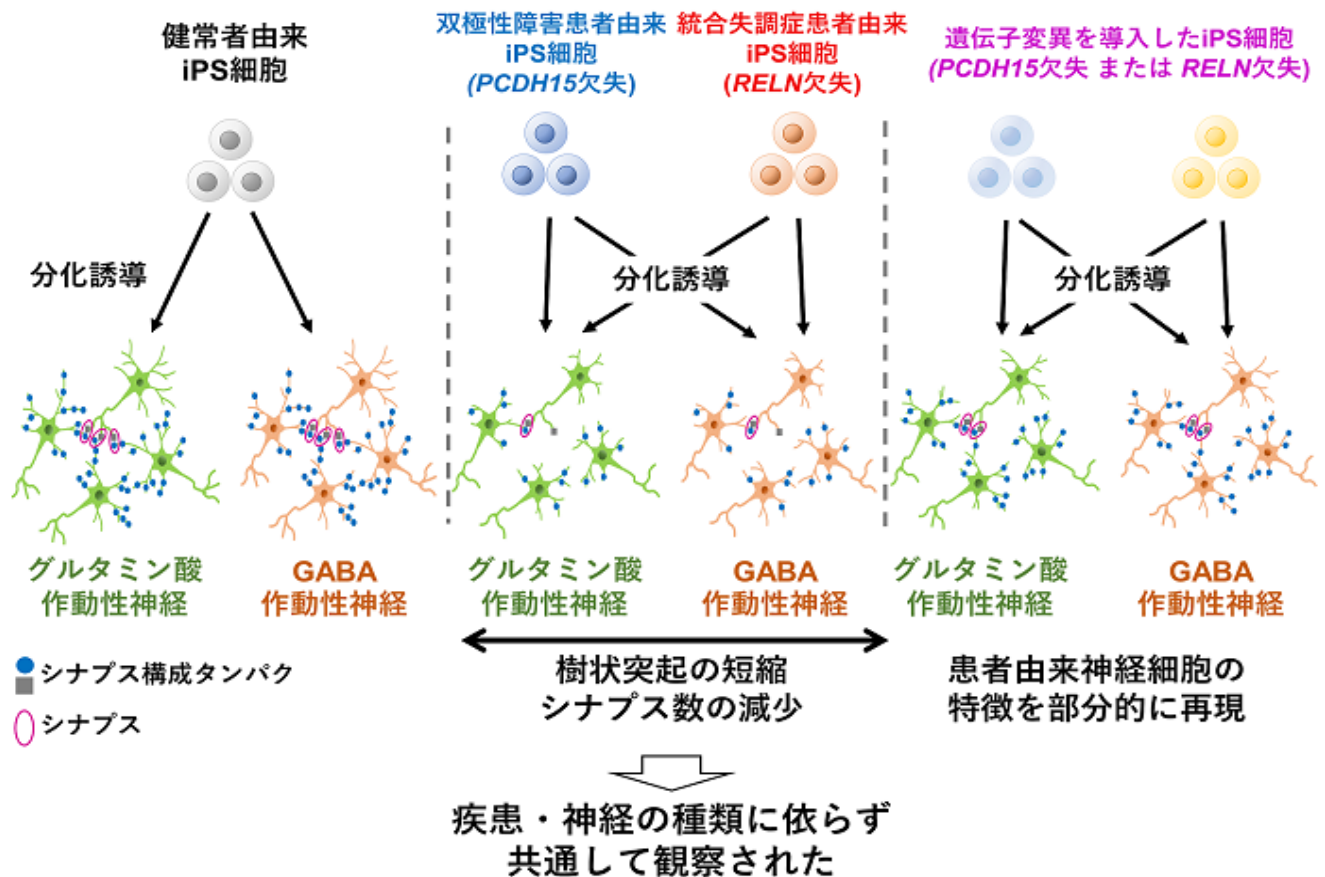
本研究では、双極性障害・統合失調症発症に関わる CNV に注目することで、遺伝的背景の課題を克服しつつ精神疾患の病態を再現できるモデルの確立を目指し、患者に由来する iPS 細胞から分化誘導した神経細胞を用いた病態解析研究を実施しました。

2. 研究成果

本研究において、*PCDH15* 遺伝子に欠失を有する双極性障害患者 2 名と、*RELN* 遺伝子に欠失を有する統合失調症患者 1 名に由来する iPS 細胞から、精神疾患における機能の低下やネットワークの破綻が指摘されているグルタミン酸作動性神経と GABA 作動性神経をそれぞれ選択的かつ高効率に作製することに成功しました。

患者に由来する神経細胞群では、健常者に由来する神経細胞群に比べて樹状突起の短縮およびシナプス数の減少が観察されました。また、遺伝子編集技術により *PCDH15* または *RELN* を人工的に欠失させた健常者に由来する iPS 細胞から作製した神経細胞においても、同様の異常が部分的に観察されました (図 1)。過去に実施された別のグループによる双極性障害および統合失調症患者の死後脳を用いた研究においても、本研究の異常と類似した現象が報告されています (Konopaske GT, et al., JAMA Psychiatry, 2014、他)。

これらの結果は、本研究で見出された現象が精神疾患において共通する病態であることを強く示唆しており、その病態が *PCDH15* や *RELN* の機能と関連することが予想されます。



【図 1】

3. 今後の展開

本研究において、病的 CNV をもつ患者に由来する iPS 細胞を用いることで病態を反映したモデルを構築することが可能であることが示されました。さらに、このモデルを用いることで、精神疾患に共通する病態メカニズムの解析や広く精神疾患に有効な新規治療薬の開発につながる可能性があります。

今後、本研究で得られたモデルを用いたさらなる解析を進めると共に、異なる種類の神経細胞同士やグリア細胞（注 7）との共培養など脳内の環境を、より忠実に再現することで、病態解明や治療標的の探索がさらに進むことが期待されます。

以上の研究は、国立研究法人日本医療研究開発機構（AMED）再生医療実用化研究事業「精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究」、再生医療実現拠点ネットワークプログラム「神経疾患特異的 iPS 細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究」および「小児てんかん性脳症の革新的創薬を見据えた病態解析」、脳科学研究戦略推進プログラム「統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発」、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「大規模脳画像解析とヒト-霊長類を連結するトランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明（精神疾患に関わる稀な遺伝子変異の探索による病態関連神経回路の解明）」、JSPS 科研費 JP17K10083、JP26830018 による支援、大日本住友製薬株式会社との共同研究によって行われました。

4. 用語説明

- （注 1） ゲノムコピー数変異（CNV）：染色体上の一部の領域において、通常 2 コピーであるのに対し 1 コピー以下（欠失）または 3 コピー以上（重複）となる変化を指し、この領域に含まれる遺伝子の機能に影響を及ぼします。本研究では 1 コピーとなった欠失に着目しています。
- （注 2） 双極性障害：躁状態とうつ状態を交互あるいは同時に呈する精神疾患の一種です。
- （注 3） 統合失調症：幻覚・妄想などの陽性症状、意欲低下などの陰性症状、認知機能障害などを呈する精神疾患の一種です。
- （注 4） iPS 細胞：血球細胞などの体細胞に特定の転写因子を導入することによって、あらゆる組織や細胞への分化能と自己増殖能を獲得した細胞です。
- （注 5） グルタミン酸作動性神経と GABA 作動性神経：神経細胞は大きく 2 種類に分類することができます。ひとつは興奮性神経細胞で、その代表的な細胞がグルタミン酸作動性神経細胞です。これは神経伝達物質であるグルタミン酸を放出することで、神経活動を上げることができます。もうひとつが抑制性神経細胞で、その代表的な細胞が GABA 作動性神経細胞です。これは神経伝達物質である GABA を放出することで、神経活動を抑制することができます。
- （注 6） PCDH15 遺伝子、RELN 遺伝子：本研究ではそれぞれの遺伝子に新規 CNV を有する患者さんから iPS 細胞を作製しました。過去の研究では複数の精神疾患とこれらの遺伝子との関連が示唆されています。いずれの遺伝子も細胞の接着や遊走に関与してお

り、この機能が本研究で示された現象に関係する可能性が考えられます。

(注7) グリア細胞：神経系を構成する神経細胞ではない細胞の総称であり、ヒトの脳では細胞数で神経細胞の50倍ほど存在していると考えられています。

5. 発表雑誌

掲載紙：eNeuro

論文名：In vitro modeling of the bipolar disorder and schizophrenia using patient-derived induced pluripotent stem cells with copy number variations of *PCDH15* and *RELN*.

著者：石井 崇也（大日本住友製薬株式会社リサーチディビジョン疾患 iPS 創薬ラボ、慶應義塾大学医学部生理学教室）

石川 充（慶應義塾大学医学部生理学教室）

藤森 康希（慶應義塾大学医学部生理学教室）

前田 拓志（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教室、慶應義塾大学医学部生理学教室）

久島 周（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教室）

有岡 祐子（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教室）

森 大輔（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教室）

中武 悠樹（慶應義塾大学医学部システム医学教室）

山縣 文（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

仁王 進太郎（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

加藤 隆弘（九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野）

Nang Yang (Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine and Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Department of Neuroscience, Friedman Brian Institute, Black Family Stem Cell Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai)

Marius Wernig (Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine and Department of Pathology, Stanford University School of Medicine)

神庭 重信（九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野）

三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

尾崎 紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教室）

岡野 栄之（慶應義塾大学医学部生理学教室）

DOI : 10.1523/ENEURO.0403-18.2019

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/ene_190920en.pdf