

精神疾患をもたらすヒト神経細胞遊走機構の解明

有岡祐子

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部
名古屋大学大学院医学系研究科 精神疾患病態解明学

【研究の背景】

発達期における神経細胞は、方向性をもって遊走する。これは発達期における正確な脳構造・回路形成、および正常な脳機能に必須の機構であり、本機構の異常は、神経回路病態を引き起こし、自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神疾患発症につながると考えられる。またこの仮説を支持する知見として、精神疾患患者では神経発達に関与する様々なゲノムバリエントが同定されていること^{1,2)}、これらゲノム変異を有するマウスは精神疾患患者様の行動異常を示すこと^{3,4)}が挙げられる。しかし、様々な発症リスクゲノムバリエントを起点として、如何なるメカニズムでヒト神経細胞の遊走機構に影響を及ぼし精神疾患を引き起こすのか、その共通分子・細胞機構は不明である。

これまでに申請者は、1細胞単位での細胞遊走動態の解析システムを独自に開発し、ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞では1細胞単位においても方向性をもった遊走機構のルールが存在し、そのルールは精神疾患発症リスクゲノムバリエントのひとつである RELN 遺伝子の欠失によって破綻することを見出した^{5,6)}。このようなルールの破綻は、他の精神疾患発症リスクゲノムバリエントによっても同様に引き起こされる可能性がある。また、そこには破綻を誘発する共通の分子メカニズムが存在するのではないかと考えた。

【目 的】

本研究では「多種多様な精神疾患発症リスクゲノムバリエントがもたらす神経細胞遊走異常の共通分子・細胞機構を明らかにし、精神疾患の病態解明につなげること」を目指す。具体的には患者 iPS 細胞とゲノム編集 iPS 細胞を用いて、ゲノムバリエント横断的な①神経細胞内分子ネットワーク変化と②ヒト神経細胞遊走の動態変化、の同定を目的とする。特に②は、イメージング技術と数理解析技術を組み合わせ、申請者が独自に開発した遊走動態解析システムを取り入れ、1細胞レベルでの遊走共通動態の解明に取り組む。

【方 法】

① 神経細胞内分子ネットワーク変化

健常者6例、リスクゲノム変異をもつ患者20例(22q11.2 欠失、MeCP2 変異、TSC2 変異、15q11.2-q13.1 重複、ASTN2 欠失、RELN 欠失、3q29 欠失、ARHGAP10 変異)の iPS 細胞と健常者から作製したゲノム編集リスクゲノムバリエント iPS 細胞株(TSC2 欠失)から誘導したニューロスフェア(神経幹細胞/前駆細胞)を対象に、RNA シークエンスを実施した。健常者群に比べ、ゲノムバリエント群(患者+ゲノム編集株)で $FC > 2$ 、 $P < 0.05$ であった遺伝子を抽出し、解析対象とした。

② ヒト神経細胞遊走の動態変化

これまでに発表者が独自に開発してきた1細胞単位での細胞遊走動態の解析システムをベースに、健常者5例、リスクゲノム変異をもつ患者5例(22q11.2 欠失、RELN 欠失、15q11.2-q13.1 重複、TSC2 変異、ASTN2 欠失)の iPS 細胞から誘導した神経細胞の遊走能を解析した。

【結 果】

- ① 神経細胞内分子パスウェイ変化
GeneOntology 解析の結果、ゲノムバリエーション群で共通して発現低下している遺伝子は neuron migration や regulation of ion transmembrane transport のカテゴリに集積し、発現増加している遺伝子は anterior/posterior pattern specification などのカテゴリに集積していた。
- ② ヒト神経細胞遊走の動態変化
健常者では移動速度・加速度は安定しているが、患者5例では共通して移動速度・加速度が不安定であることが確認された。

【考 察】

ゲノムバリエーション横断的に発現変化していた遺伝子は神経発生・発達・形態に関わる分子カテゴリに集積しており、疾患関連ゲノムバリエーションによるこれら分子パスウェイの基盤変化が、精神疾患発症メカニズムの一端だと考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

患者およびその家族に対する iPS 細胞研究の説明・同意取得の際、「私たちの iPS 細胞から、精神疾患の病態解明を実現させてください」という切なる想いを聞いている。iPS 細胞を利用した本研究により、精神疾患病態に関連する分子・細胞機構が解明されれば、治療薬の開発につながり、患者の想いの実現に近づく。特に、バリエーション群では共通して細胞遊走異常が認められたことから、本知見を指標とした薬剤スクリーニングへの応用も期待される。

【参考・引用文献】

1. Kushima I et al., Comparative Analyses of Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep.* 24 (11):2838–2856, 2018
2. Kushima I et al., High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry.* 22(3):430–440, 2017
3. Sawahata M et al., Generation and analysis of novel Reln-deleted mouse model corresponding to exonic Reln deletion in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 74(5):318–327, 2020
4. Sobue A et al., Genetic and animal model analyses reveal the pathogenic role of a novel deletion of RELN in schizophrenia. *Sci Rep.* 8(1):13046, 2018
5. Arioka Y et al., Cell body shape and directional movement stability in human-induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons. *Sci Rep.* 2;10(1):5820, 2020
6. Arioka Y et al., Single-cell trajectory analysis of human homogenous neurons carrying a rare RELN variant. *Transl Psychiatry.* 8(1):129, 2018