

MINI REVIEW・第9回若手研究者育成プログラム奨励賞

患者 iPS 細胞で明らかにする精神疾患の細胞・分子病理と創薬への応用

有岡 祐子^{1,2)}

このたびは若手研究者育成プログラム奨励賞の受賞、大変うれしく光栄に思います。筆者は現在、iPS 細胞から誘導したヒト神経系細胞・脳オルガノイドを用いて、精神疾患の病態解明と創薬実現をめざしています。所属する研究グループでは、精神疾患患者のゲノム情報や臨床情報、臨床検体が獲得可能な環境です。このような環境を活かし、精神疾患発症へのエフェクトサイズの大きなゲノムバリエーションを有する患者 iPS 細胞やゲノム編集 iPS 細胞を利用して精神疾患研究を進めています。

これまでにゲノムバリエーションとして、RELN 欠失や ARHGAP10 変異などを標的としてきました。当該ゲノムバリエーションを有する患者 iPS 細胞から誘導した神経系細胞や脳オルガノイドでは、遊走方向性の低下や突起伸長異常といった神経発達異常や、細胞死亢進、シナプス形成異常など多様な細胞・分子動態異常が認められることを明らかにしました^{1-3,5)}。

今回受賞した研究テーマでは、ゲノムバリエーションとして染色体 22q11.2 欠失に焦点をあてています。22q11.2 欠失は、発達障害、統合失調症等の多様な精神疾患に加えて若年型パーキンソン病発症の強いリスクのひとつです。そのため、22q11.2 欠失を有する患者 (22q11.2DS 患者) の脳病態を理解することは、幅広い精神疾患を理解することにつながると考えています。これまでに、22q11.2DS 患者 iPS 細胞から誘導したドパミン神経細胞では、キナーゼタンパク質 PERK の顕著な発現低下と下流シグナル低下が生じることで、細胞内ストレス応答異常や F-アクチン動態異常が引き起こされていることを明らかにしました⁴⁾。PERK が精神疾患の病態解明や治療標的分子になりうると考えています。しかし、なぜ 22q11.2DS 患者で PERK が機能不全を示すのか、患者細胞で得られた知見がどのように患者の脳病態や精神症状につながるか、は明らかにできてい

ません。今後、オミクス解析や脳オルガノイド解析技術、モデルマウスなど、多角的な視点から本課題に取り組み、22q11.2DS 患者の脳病態から精神疾患の病態解明・創薬を実現させたいと考えています。

患者 iPS 細胞を用いた精神疾患の病態解明研究は未だ発展途上です。多様な研究者が所属する JSBP での活動を通じて、基礎・臨床研究者との交流を深め、iPS 細胞を用いた精神疾患の病態解明研究のパイオニアをめざす所存です。

本稿で述べた筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っており、また開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Arioka Y, Hirata A, Kushima I, et al (2020) Characterization of a schizophrenia patient with a rare RELN deletion by combining genomic and patient-derived cell analyses. *Schizophr Res*, 216 : 511-515.
- 2) Arioka Y, Shishido E, Kubo H, et al (2018) Single-cell trajectory analysis of human homogenous neurons carrying a rare RELN variant. *Transl Psychiatry*, 8 : 129.
- 3) Arioka Y, Shishido E, Kushima I, et al (2020) Cell body shape and directional movement stability in human-induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons. *Sci Rep*, 10 : 5820.
- 4) Arioka Y, Shishido E, Kushima I, et al (2021) Chromosome 22q11.2 deletion causes PERK-dependent vulnerability in dopaminergic neurons. *EBioMedicine*, 63 : 103138.
- 5) Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, et al (2020) ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Transl Psychiatry*, 10 : 247.