

MINI REVIEW・第12回若手研究者育成プログラム奨励賞

多発家系からアプローチする双極性障害の病態研究

高松 岳矢

双極性障害の病態生理は解明されていない。これまでに患者の血小板における細胞内 Ca^{2+} 動態の異常、最近では患者人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) による神経分化過程の異常、神経細胞の易興奮性とミトコンドリア膜電位の過分極などが観察され、 Ca^{2+} シグナル、ミトコンドリア機能、神経分化などが病態に関与する可能性が提唱されている。しかし、双極性障害は多くの弱いリスク多型で構成される遺伝学的に多様で複雑な疾患であるため、ゲノムワイド関連解析によるリスク遺伝子座の同定にもかかわらず、具体的なメカニズムはほとんどわかっていない。

遺伝的高リスクの患者は希少有害変異をもつか、高頻度リスク多型の組み合わせをもつと考えられる。このような患者の iPS 細胞を用いて発症に大きな影響をもつ遺伝的要因を調べることで、遺伝学的所見と細胞病態とのギャップを埋める貴重な知見が得られる可能性がある。そこで筆者らは強い遺伝的要因が想定される多発家系を対象に、双極性障害の分子病態解明を目的に研究を開始した。

まず沖縄県の精神科病院と共同で家系調査を行い、双極性障害と反復性うつ病が3世代にわたり集積する家系に出会った。双極性障害の発症に大きく関与する遺伝的要因を仮定し、家族内の罹患者8名と非罹患者8名の方から同意を得て、ゲノムの解析と iPS 細胞の樹立を行った^{1, 2)}。

連鎖解析を行うと1番染色体に有意な連鎖領域 (LOD = 3.609) を検出し、この領域 6.7Mb を家系内の患者8名が共有していることがわかった。続いて全ゲノムシーケンスをフェージングし、ハプロタイプ配列を決定した。患者ハプロタイプは 6,855 変異を有し、そのうち 0.66% (45/6855) がコード領域の変異だった。

ハプロタイプから疾患の原因を探索するため、2通りの解析を行った。まずアミノ酸置換を伴う変異を調べると、*SPOCD1* 遺伝子に3つのミスセンス変異の重積 (A45P, P189L, P1089S) が見つかった。*SPOCD1* は精巢でレトロトランスポゾン LINE1 の発現を制御するが、脳での機能は調べられていない。国立精神・神経医療研究センター疾病研究第三部のもつ精神疾患患者検体を調べたところ、*SPOCD1* の triple mutation は一般集団のきわめて低い頻度 (0.0004) にもかかわらず、双極 I 型患

者 88 名のうち 1 名に見つかった。頻度が低く統計学的な解析はできなかったため、今後大規模な関連解析による検証が必要である²⁾。

さらに、ハプロタイプのシス転写異常を見つけるため、アレル特異的発現解析を行った。患者 iPS 細胞を神経系細胞に分化誘導し RNA-seq を行い、患者ハプロタイプから転写された mRNA 発現量をもう一方のアレルと比較した。その結果、患者ではあるミトコンドリア関連遺伝子の発現が低下していた (ALT/REF = 0.61, FDR = 2.30×10^{-6})。この遺伝子は細胞内 Ca^{2+} 動態に関与するとされる。さらに興味深いことに、特定のトランスクリプトバリエーションの発現量が低下し、このアイソフォームの機能は未だ研究されていなかった。

また家系患者 iPS 細胞を神経細胞にダイレクトリプログラミングし、 Ca^{2+} イメージングにより自発神経活動を観察した。その結果、シナプス伝達に伴う Ca^{2+} 流入の頻度が亢進していた (家系患者 3 名 vs 家系外健常者 3 名)。これは先行する双極性障害 iPS 細胞の報告と類似した結果であった。

これらの結果から多発家系由来 iPS 細胞の潜在的な有用性が示唆されたが、今後は本細胞株を用いて候補の原因遺伝子の機能の検証が必要である。将来的には、まれな症例から得られた知見をもとに、新たな治療法の開発や双極性障害の一般例への応用をめざしている。

本研究は琉球大学の倫理審査委員会で承認を得て実施した。本論文に記載した内容の範囲外で、本研究に関連して株式会社小野薬品工業から研究費を受けている。

文 献

- 1) Takamatsu G, Manome Y, Lee JS, et al (2022) Generation of four iPSC lines from a family harboring a 1p36-35 haplotype linked with bipolar disorder and recurrent depressive disorder: three-generation patients and a healthy sibling. *Stem Cell Res*, 64 : 102915.
- 2) Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K, et al (2022) Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of *SPOCD1* gene in the 1p36-35 susceptibility locus. *J Affect Disord*, 310 : 96-105.