

iPS 細胞を用いた精神疾患病態モデルの可能性と課題

病態

テーマ

堀内 泰江

東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト
主席研究員

森 暁

東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト

新井 誠

東京都医学総合研究所統合失調症プロジェクト
参事研究員

糸川 昌成

東京都医学総合研究所病院等連携研究センター
センター長

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell ; iPS細胞)の技術が発表されて十余年が経過した。体細胞から多能性幹細胞へのリプログラミング技術は急速に発展し、再生医療だけでなく、患者由来細胞を用いた病態解明研究、創薬研究に応用されている。精神疾患研究においても、遺伝子の寄与を考慮した疾患モデルとして、病態解析、創薬のための新しいプラットフォームとして活用されている。本稿では、統合失調症、双極性障害に焦点を当て、精神疾患病態モデルとしてのiPS細胞研究の現状、今後の展望を概説する。

Key Word

■ iPS細胞 ■ 疾患モデル ■ 精神疾患 ■ 統合失調症 ■ 双極性障害

1

疾患特異的 iPS 細胞の有用性

統合失調症、双極性障害などの精神疾患の発症は家族集積性が高く、遺伝的要因が強く関わっていると推測されているが、それら遺伝子の多くは脆弱性遺伝子であって単一遺伝子疾患のような causal factor ではなく多くの遺伝子と環境要因、およびそれらの複合的な相互作用に関わる多因子遺伝疾患であると推測されている。このことから、これまでの統合失調症研究の方法として患者の末梢血DNAを用いた連鎖解析、関連解析などの分子遺伝学的研究から疾患と有意に関連した遺伝子変異が多数報告されてきたが、それらの変異がどのように脳機能変化、精神症状の発現につながるのかという分子メカニズムの解明までには至っていない¹⁾²⁾。精神疾患の生物学的病因を分子レベルで明ら

かにするうえで、患者由来組織の解析は最も直接的なアプローチであるが、死後脳サンプルは死後時間、死因によるpHの変化、長期投薬の影響など考慮すべき点が多い。このように、患者由来脳神経細胞の入手困難さは病態メカニズム解明の障害であった。ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell ; iPS細胞)の樹立が報告され、この発見により患者由来のiPS細胞から神経系細胞へ分化誘導することで、疾患特有の遺伝的背景をもった神経系細胞を用いて病態解明研究、薬物スクリーニング系の構築が可能となった。また、iPS細胞から神経系への分化誘導は生体内の神経発生モデルとなるため、発生という時間軸を含めた解析も患者由来細胞を用いて行うことができるようになり、中枢神経系の発達障害が発症機序と示唆される疾患の病態解明に向けた研究が飛躍的に進むことが期待されている。