

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15516

研究課題名(和文)統合失調症患者のiPS細胞を利用した前頭前皮質の発生、シナプス形成の生物モデル化

研究課題名(英文) Modeling neurodevelopment of frontal cortex and synapse formation using schizophrenia patient-derived iPS cells.

研究代表者

江口 典臣(Noriomi, Eguchi)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80814566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者の体細胞からiPS細胞を樹立し、大脳皮質および中脳を模した組織を分化誘導することで、統合失調症の病因となり得る前頭前皮質の発生異常とシナプス形成について検討することを目的とした。iPS細胞から誘導された大脳皮質様組織中に含まれる神経細胞層の形態的解析で、健常群と疾患群とで有意な違いは認められず、統合失調症では大脳皮質の発生に異常はないことを示唆する結果となった。次にドーパミン神経細胞、更に中脳ドーパミン神経からなる組織を誘導し、中脳の発生に関する解析を行う予定であったが、分化効率が低く、解析を行うに至らなかった。より効率よく分化誘導を行えるよう、実験条件の検討を行う必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は統合失調症の病態と考えられているドーパミン仮説に基づき、統合失調症患者のドーパミン神経、および中脳ドーパミン神経と大脳皮質との間のシナプスで起こっている異常を実験的に再現し、生物モデルとして利用可能な実験系を構築することを目的とした。iPS細胞を用い大脳皮質、中脳ドーパミン神経を再現することには成功し、大脳皮質の発生において形態的な異常はないことを見出した。統合失調症の病態解明と更なる治療法の開発のためには、中脳ドーパミン神経の再現と解析が求められる。今後更なる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study is to analyze neurodevelopment and synaptogenesis of prefrontal cortex which possible cause of occurring schizophrenia. We generated induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from schizophrenia patients and healthy controls and induced neural tissues containing prefrontal cortex-like structures. Morphological analysis of layer structures including neural stem cells and neurons showed no significant difference between schizophrenia and control. Next, we induced dopaminergic neurons and tissues including midbrain dopaminergic neurons to investigate neurodevelopment of midbrain. We successfully obtained neurons and neural tissues, but the efficiency was not enough to analyze morphological alteration of dopaminergic neurons and neural tissues derived from schizophrenia patients. For further investigation, we need to improve the efficiency of our experimental procedures for differentiating iPSCs.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 iPS細胞 幹細胞 大脳皮質 中脳 ドーパミン神経

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の陰性症状、認知機能障害は陽性症状と並ぶ主要な症状だが、これらの症状に対する薬物療法は非常に限定的である。前頭前皮質におけるドーパミン活動性の低下が陰性症状、認知機能障害に関与していると考えられているが、詳細な病態メカニズムは不明で、更なる研究が求められている。神経発生の異常が統合失調症の発症に関わっていると考えられており、大脳皮質の灰白質の減少と脳室の拡大、大脳皮質でのシナプス形成の減少が起こることが報告されている。動物を用いた実験では前頭前皮質の容積の減少が認知機能障害を起こすことも報告されており、前頭前皮質での神経幹細胞の分裂とシナプス形成は、統合失調症でみられる認知機能障害に関わっていることを示唆している。同様の変化が統合失調症の脳で起こっている可能性が考えられるが、ヒトの脳の発生を直接的に確認できる生物モデルはこれまで存在せず、更なる病態解明や治療法の開発のためには、ヒトの脳の発生で起こる変化を再現できる生物モデルの開発が求められる。

2. 研究の目的

統合失調症の遺伝子異常を反映した生物モデルの構築のため、iPS細胞を用いて統合失調症患者の前頭前皮質の発生、および中脳から前頭前皮質へ投射するシナプスを実験的に再現することを目的とした。iPS細胞から分化させた細胞はヒト胚の神経幹細胞と同じ性質を示すことが示唆されており、iPS細胞を用いてヒトの神経発生を検討することは適切と考えられる。得られた神経細胞、組織はヒトの発生初期の神経の性質を反映していると考えられ、これらを解析することで、統合失調症の病態に関与する発生初期の変化を解明することを目指す。

3. 研究の方法

統合失調症患者および健常者の体細胞から iPS 細胞を樹立し、これを大脳、中脳の神経細胞へ分化させる。それぞれ単一の神経細胞ではなく、神経細胞からなる 3 次元的な組織 (オルガノイド) へ分化させることで、単一の神経細胞の形態的な変化に留まらず、神経細胞層の形成などの神経発生の過程を解析、検討し、統合失調症患者で起こる神経発生の変化について検討する。大脳、中脳の形態的な解析の後、大脳、中脳それぞれのオルガノイドを融合させ (図 1)、両者の間でシナプスを形成させることにより、シナプス形成で起こる変化について解析、検討する。

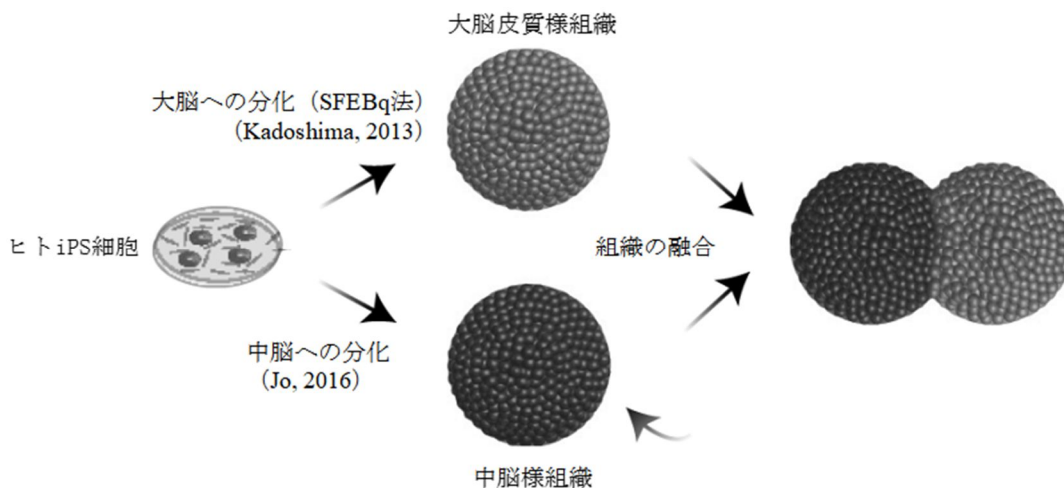


図 1 実験の概要 (Birey, 2017 を改編し作成)

4. 研究成果

iPS細胞から大脳の神経細胞からなる組織 (大脳オルガノイド) を分化誘導した。得られた組織中にはヒト胚の大脳に相当する部位で見られる神経細胞、神経幹細胞からなる細胞層 (大脳皮質様構造) が確認された。大脳皮質様構造の形態的解析を行ったところ、大脳皮質様構造に含まれる神経幹細胞の層 (脳室帯、VZ) と神経細胞の層 (皮質板、CP) の層の厚さには統合失調症群と健常群とで有意な違いは認められず (図 2)、統合失調症では大脳皮質の発生に異常はないことを示唆する結果となった。次に中脳ドーパミン神経細胞を分化誘導し、更に中脳ドーパミン神経からなる組織 (中脳オルガノイド) を誘導し、中脳の発生に関する解析を行う予定であったが、分化効率が低く、形態的な解析を行うに十分な試料を得るに至らなかった。今後更なる研究のた

めには、より効率よく分化誘導を行えるよう、実験条件の検討を行う必要がある。

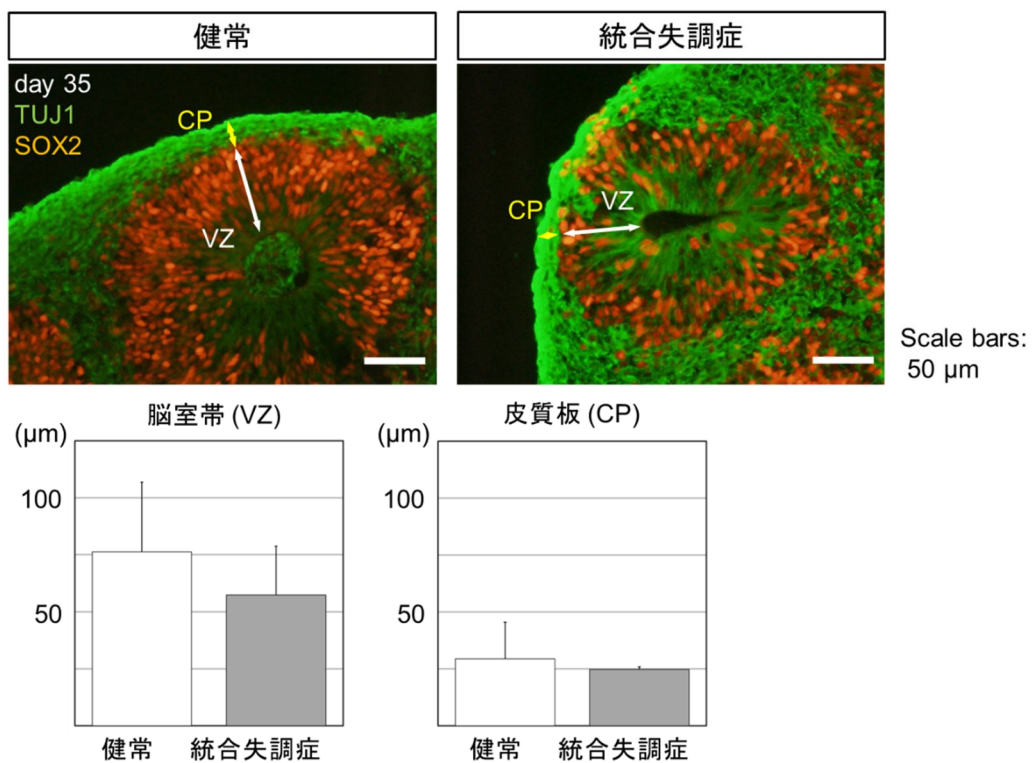


図2 健常者、統合失調症患者由来の脳皮質様構造

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------