

164 脳と心臓双方の視点から捉える統合失調症の病態	有岡 祐子
----------------------------	-------

**【目的】** 統合失調症患者数は日本だけでも約 80 万人で、そのうち約 19 万人が入院を余儀なくされている。病態に基づく根本的治療法の開発が望まれているが、統合失調症の病態は未だ不明である。統合失調症は、精神症状の基盤となる脳病態に加えて心臓にも病態があると予想され、脳と心臓の両者の病態を解明することが、効果に優れ副作用の少ない治療薬開発を進める上でも不可欠と考える。

そこで本研究では、iPS 細胞を用いて、1. 統合失調症の脳と心臓の病態を反映した疾患ヒトモデルを作製し、2. 脳と心臓双方の視点から統合失調症の病態解明・創薬への応用、を目的とする。特に統合失調症の発症リスクであり、心疾患ももたらす染色体 22q11.2 欠失症候群 (22q11.2DS) 患者由来 iPS 細胞を用いる。

**【方法】** 健常者 iPS 細胞および 22q11.2DS 患者 iPS 細胞から神経細胞 (ドパミン神経細胞と大脳皮質神経細胞) および心筋細胞を分化誘導した。それぞれを統合失調症脳モデル、統合失調症心臓モデルとし、健常者細胞と比較して分子・表現型系解析を行った。また、神経細胞と心筋細胞について、抗精神病薬に対する反応性を比較した。

**【結果】** 半定量プロテオーム解析の結果、22q11.2DS 神経細胞では小胞体ストレス関連パスウェイの異常が認められ、実際、小胞体ストレスに対する耐性が低下していた。また、22q11.2DS 心筋細胞では分化初期段階における顕著な細胞死が認められた。さらに、22q11.2DS 患者細胞 (神経細胞と心筋細胞) は健常者細胞 (神経細胞と心筋細胞) よりも抗精神病薬のひとつであるクロザピンに対する細胞生存率が低値であった。以上は、22q11.2DS 患者細胞では、脳と心臓双方において、細胞死に対する顕著な脆弱性が存在していることを示唆する。本成果は、脳と心臓、という新たなアプローチによる統合失調症の病態解明、および創薬へ寄与することが期待される。

研究概要

