

# 東北精神疾患ブレインバンクの利活用

第7回 バイオバンクオープンフォーラム  
2024年8月1日

吉永怜史

東京慈恵会医科大学解剖学講座

# 統合失調症は、神経病理学者の墓場である

脳病

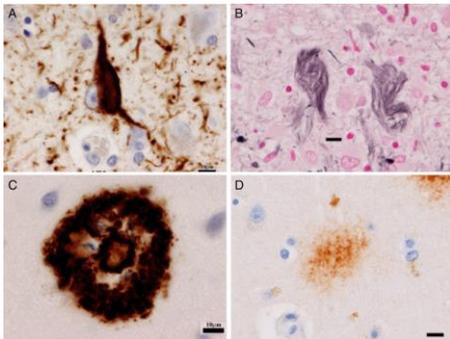
- “Geisteskrankheiten sind Gehirnkrankheiten”. (Wilhelm Griesinger, Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten)

## EDITORIAL

Stevens and Casanova, Biological Psychiatry, 1988

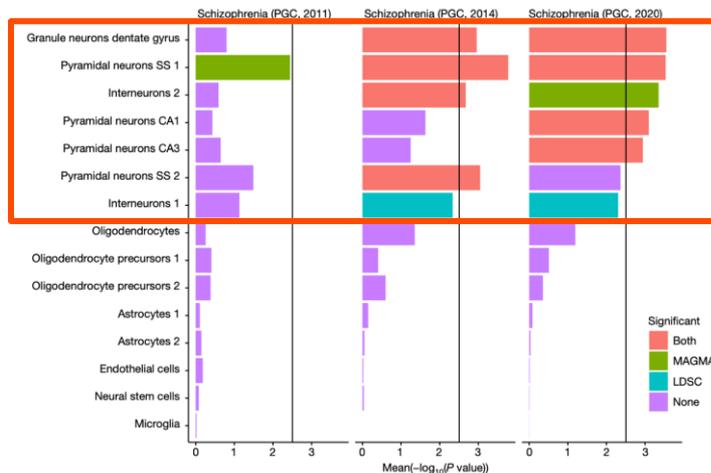
### Is There a Neuropathology of Schizophrenia?

アルツハイマー病  
Neurofibrillary tangles and plaques



Sengoku. Neuropathology, 2020

## 統合失調症はニューロン・シナプスの病気?



Trubetsky et al, Nature, 2022

OPEN

Molecular Psychiatry (2016) 21, 1009–1026  
© 2016 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/16  
www.nature.com/mp

## 神経炎症?

REVIEW

Postmortem evidence of cerebral inflammation in

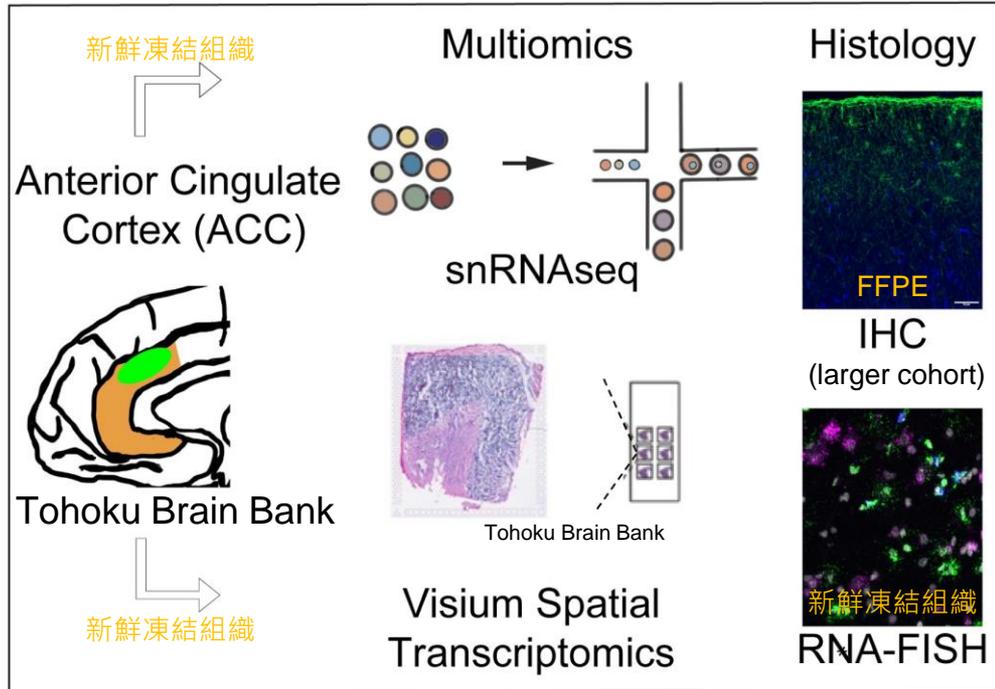
schizophrenia: a systematic review **グリア細胞変化：一貫しない報告**

MO Trépanier<sup>1</sup>, KE Hopperton<sup>1</sup>, R Mizrahi<sup>2,3,4</sup>, N Mechawar<sup>5,6</sup> and RP Bazinet<sup>1</sup>

Trepanier et al, Mol. Psychiatry, 2016

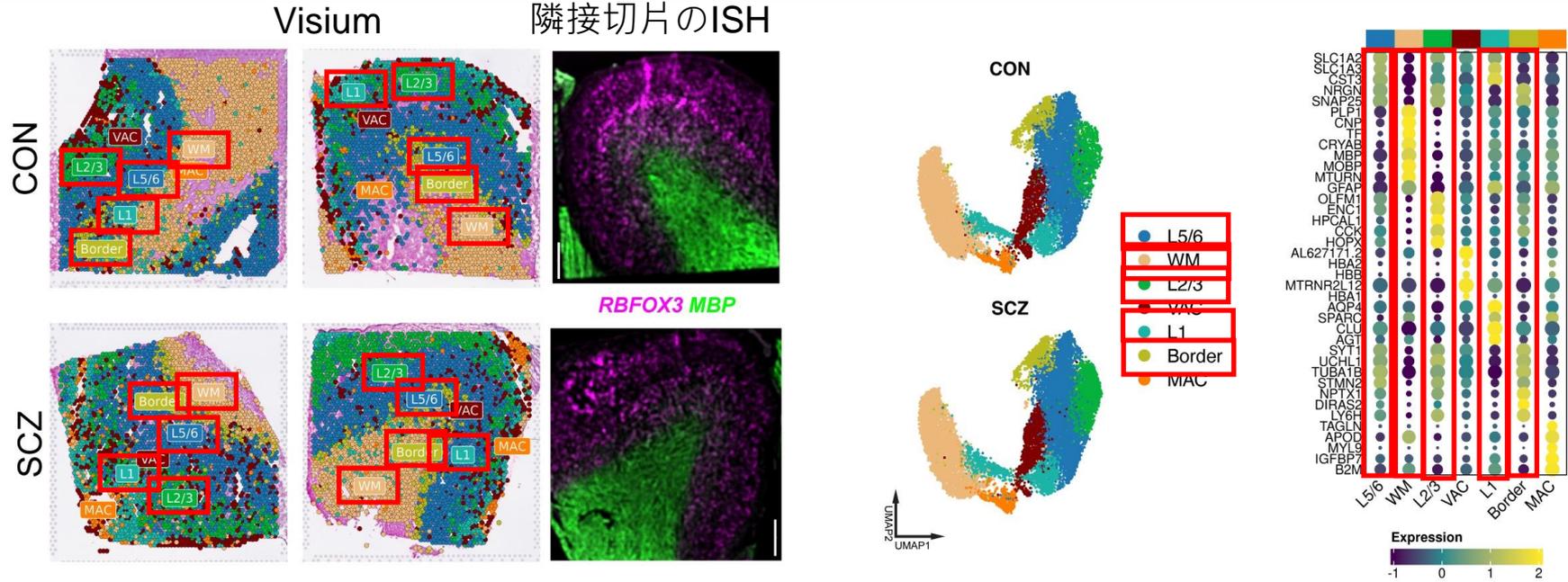
# 研究目的

- 細胞の多様性と空間的文脈に注目しながら、統合失調症患者死後脳の分子的・細胞的变化を解明する



1. トランスクリプトーム変化
2. 変化する細胞種・皮質層
3. 組織学的検討
4. (リガンドリセプター解析)

# Visium空間トランスクリプトミクスによる分子皮質ドメイン分類



バイアスなしに分類したトランスクリプトームによるクラスターは、それぞれ異なる遺伝子発現と解剖学的特徴を持つ

L1: アストロサイト、ミクログリア、樹状突起

L2/3: 皮質間投射ニューロン、抑制性インターニューロン、アストロサイト

L5/6: 主に皮質下投射ニューロン、抑制性インターニューロン、アストロサイト

Border: 白質・灰白質のインターフェース

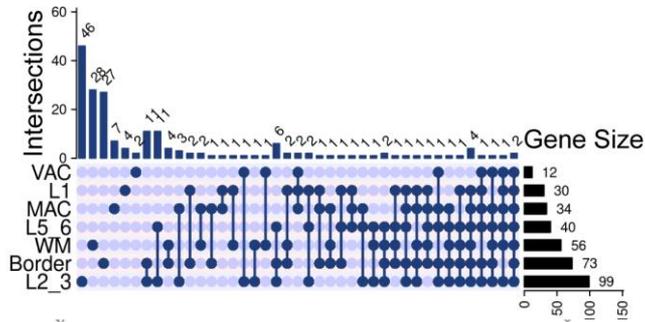
WM: オリゴデンドロサイト、アストロサイトからなる白質

MAC: 髄膜関連クラスター

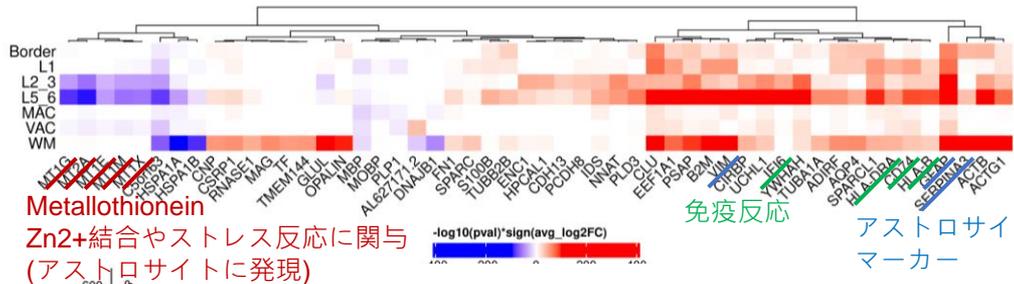
VAC: 血管関連クラスター

# グリア細胞は、統合失調症のトランスクリプトーム変化に大きな影響を与える

Visium ST



Visium ST

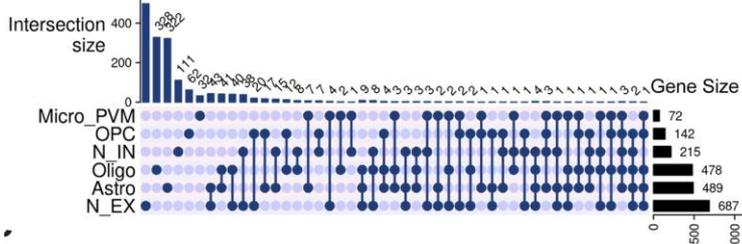


**Metallothionein**  
Zn<sup>2+</sup>結合やストレス反応に関与  
(アストロサイトに発現)

免疫反応

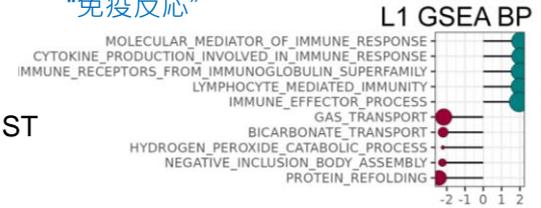
アストロサイト  
マーカー

sn-RNA-seq

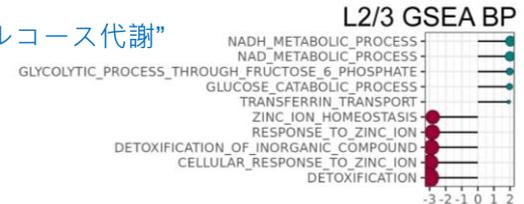


“免疫反応”

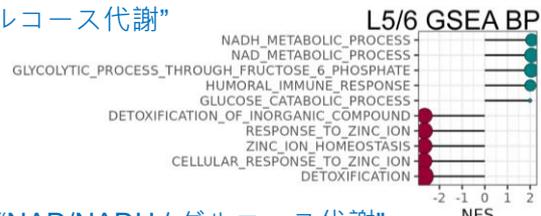
GSEA in Visium ST



“NAD/NADH / グルコース代謝”



“NAD/NADH / グルコース代謝”



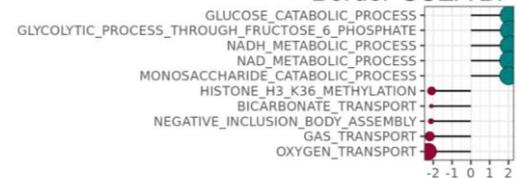
“NAD/NADH / グルコース代謝”

WM GSEA BP



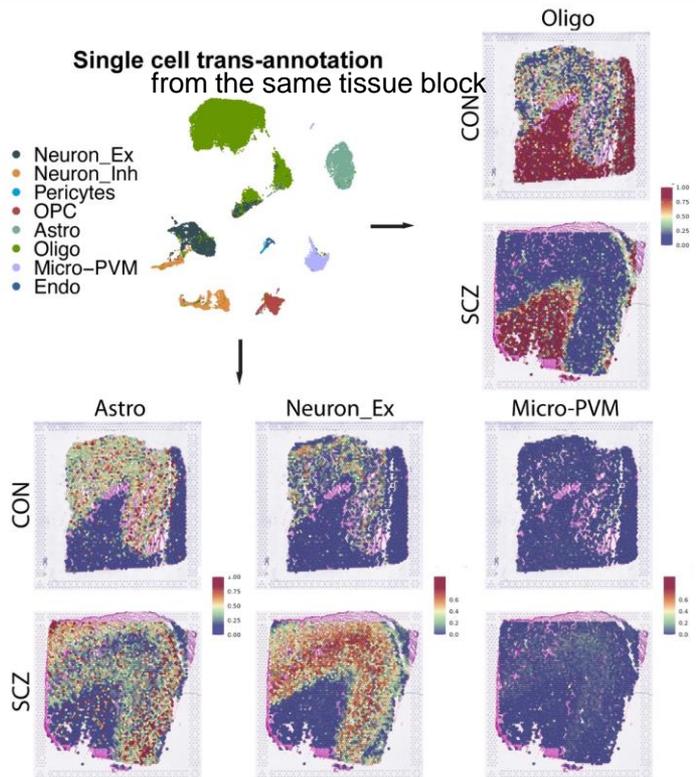
“免疫反応”  
“グリア発生”

Border GSEA BP

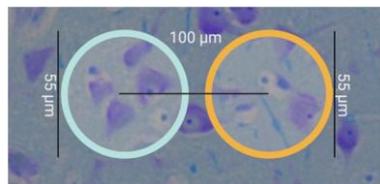
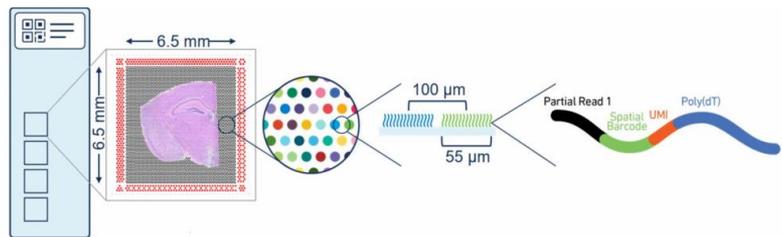
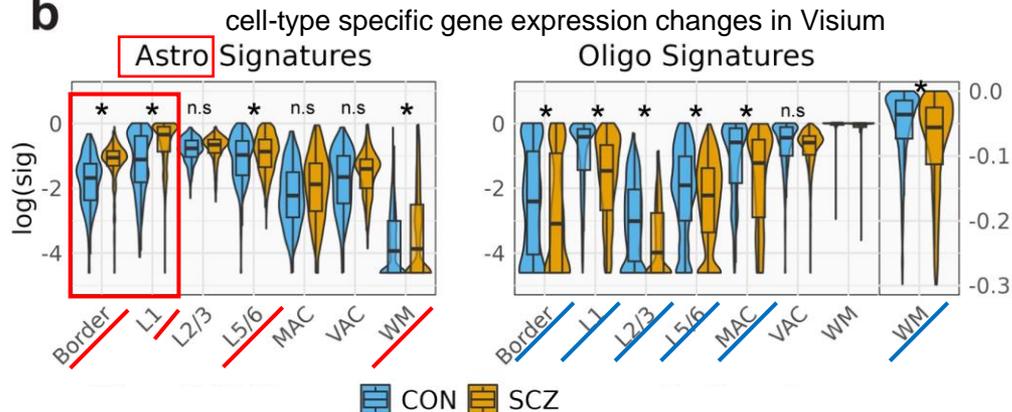


# シングルセル(核) + 空間トランスクリプトミクスの統合解析で、 皮質層/ドメイン依存的なグリア細胞の変化が明らかに

**a**

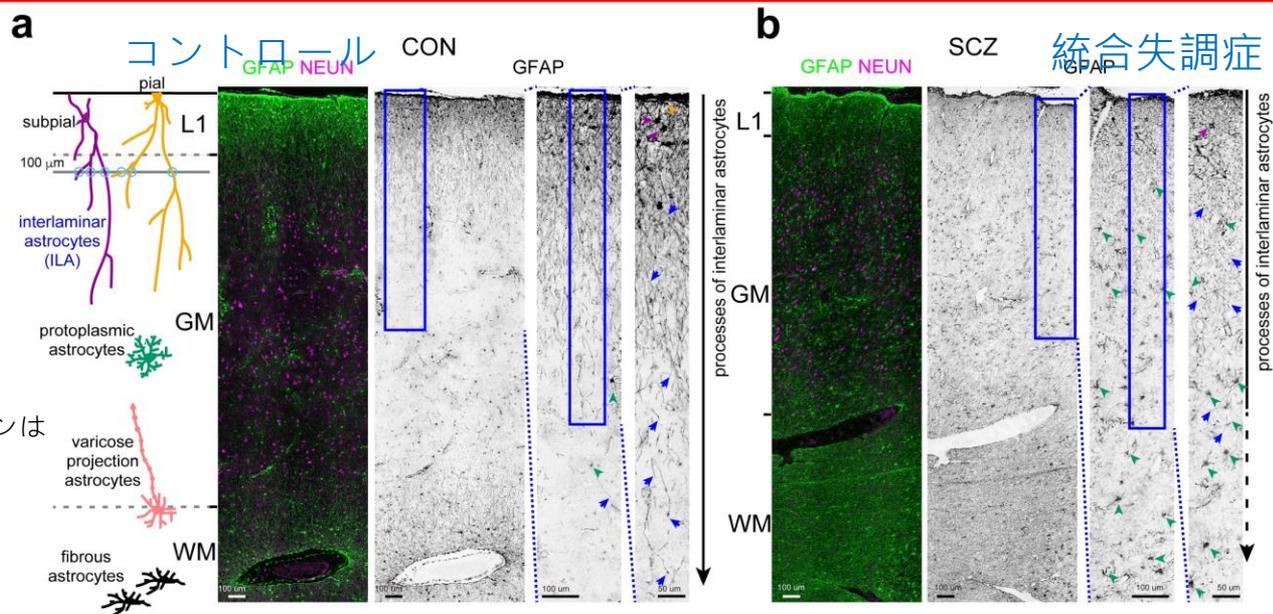


**b**

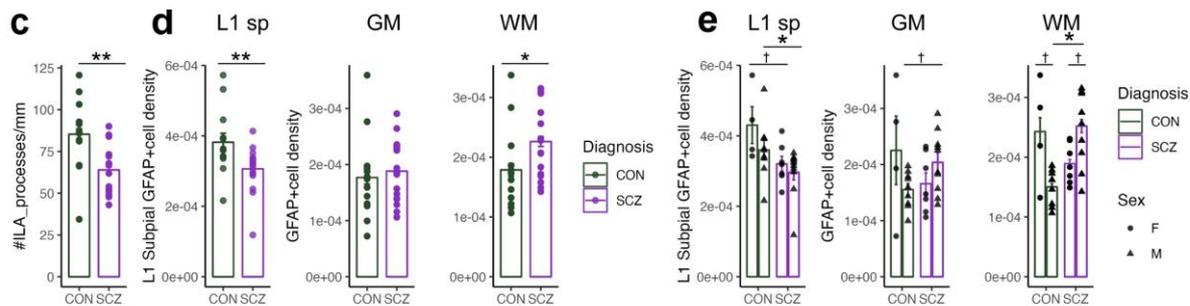


Visiumのスポットには、複数細胞からのトランスクリプトが含まれる

# 免疫組織化学によるサンプル数を増やした解析で、霊長類特異的アストロサイトのサブポピュレーションの変化を見いだした



各サブポピュレーションは異なる皮質層に分布



## 本研究の3要素 (共同研究)

---

- 慈恵医大・慶應大 (モチベーション)
  - 死後脳を直接解析することで、病態に迫りたい
  - 実験医学、組織学、発生学
- 東北大・福島県立医大(サンプル)
  - 心理学的剖検等を通じた良質な臨床情報を有する、高品質な脳サンプル (新鮮凍結組織 + FFPE)
- 理研・UCSF (トランスクリプトミクス技術)
  - 単一細胞トランスクリプトミクス
  - 空間トランスクリプトミクス(10X Visium, Nanostring GeoMx)
  - Human Cell Atlasプロジェクト

# Acknowledgments

The Jikei University School of Medicine

- Ken-Ichiro Kubo
- Ayako Kitazawa
- Maiko Saito
- Shizuka Ohki

IMS RIKEN

- Julio Leon (now affiliated with UCSF)
- Jay W. Shin (now affiliated with A-STAR)
- Chung Chau Hon
- Yoshinari Ando
- Miki Kojima
- Tsukasa Kouno
- Moody Jonathan

Tohoku University / Fukushima Medical University

- Yasuto Kunii
- Atsuko Nagaoka
- Mizuki Hino

Keio University School of Medicine

- Kazunori Nakajima
- Kanehiro Hayashi



10X Genomics

- Kelly Miller
- Haruyo Matsuyama

AGCT

- Jasmine Plummer
- Chintda Santiskulvong
- Sarah XueYing Song

KAKENHI

The Uehara Memorial Foundation

SENSHIN Medical Research Foundation

The Naito Research Grant

For more details, Visit

<https://doi.org/10.1101/2024.06.27.601103>

Leon\* and Yoshinaga\* et al, bioRxiv, 2024



Neuroscience Scientific Challenge

