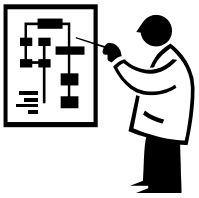
陽だまりの会
勉強会資料　2013　5.12
取材　トド

コンボ亭月例会第15回



テーマ：iPS細胞の研究は精神疾患の治療に何をもたらすのか？

講　師：理化学研究所精神科学チーム　吉川武男氏
（iPS細胞を用いて主に統合失調症と自閉症を研究）

会　場：2013年4月27日葛西区民館

話題のiPS細胞を用いて精神疾患の原因と治療を探る研究が積極的に行われています。iPSによる最新医療というと再科研の高橋政代さんのチームが世界で初めて臨床研究の申請をした加齢黄斑変性病の治療アプローチが有名ですが、理研の吉川武男さんのチームでも統合失調・双極性障害・自閉症などに関する研究が進んでいます。研究の進歩は目覚ましく、少し前のES細胞からiPS細胞へ、さらにその弱点を克服し樹立をスピード化するiN法やiNPs法が開発され、現在TiPSというより安全で短期間にiPS細胞を樹立できる方法を用いて研究が行われています。精神疾患は遺伝的な要因と環境的な要因から生じると言われています。その両者が重なるのは脳が発達する胎児期です。統合失調の場合８００以上の遺伝子が関連することがわかっています。環境的要因は母体内でのウィルス感染などがあると推測されていましたが、脳の発達のどの段階で実際に何が起こっていたのか、予防法はあるのか、そして有効な治療法の可能性は、などについての講演です。

具体的な目標

１　病気のメカニズムの解明

２　治療薬のより効果的なスクリーニング（より条件に合うものをふるいにかけて選び出す、絞り込む）

３　再生医療へ

１　病気のメカニズムの解明

iPS細胞を使うことで今までわからなかったことが、なぜ解明できるようになるのか？

そもそもiPS細胞を使った研究というのは、哺乳動物の（一生の）サイクルである受精から老化、そして死を迎えるまでの一方通行だったプロセス、すなわち受精⇒発生分化⇒誕生⇒成熟⇒繁殖⇒そして老化（死）という犯しがたい流れのルールに挑戦する（抗う）ことなのです。常に分裂を続けて行く細胞をもとの状態に戻す、後戻りできないはずの運命にリセット（初期化）をかける、それが可能になったと言っても良いと思います。その人からとった細胞をその細胞が分化する前の状態（未分化）に戻してみることが出来たのです。これは何を意味するのか？人生のVTRをその事故が起こる前の時点（未分化）まで巻き戻し、どのようにして「その事故」が起きたのかを再現することが出来るのです。その現場を目撃することによって疾患のメカニズムを解明することが出来ます。

２　治療薬のより効果的なスクリーニング

薬が細胞内でどのように作用するのか予めわかるので、精度の高いスクリーニングが可能。

いま薬は、どんなに詳しく治験を行っても、実際に患者が服用した後、本人・家族・医者それぞれの主観によってしか効果を確認できません。それが、患者のiPS細胞を得ることで、薬の成分がどのように神経細胞に作用するか、直接確かめる事ができ、その患者にとって本当に効果のある薬だけを選ぶ事も可能になります。

3　再生医療へ

本人から細胞を取り出し、iPS化して修復し、元の体内へ戻す。

統合失調由来のiPS細胞の観察から、患者の脳は神経ネットワークを構築しにくく、かつそれぞれが繋がりにくいという事がわかっています。また、細胞自体の酸素消費量が多く、したがって酸化ストレスも大きいことがわかりました。次のキーワードは「カルボニルストレス」という現象です。その先に再生医療の道筋が見えてきます。

人の体は酸素を取り込み、それを使うとき活性酸素が出来る。体内の糖質・脂質・核酸が活性酸素に触れる（つまり酸化ストレスを受ける）と反応性カルボニル化合物が合成され、終末糖化産物が作られる。ものに活性酸素がふれると、いわゆるサビが出来てしまう。体内のたんぱく質がサビてしまうと表層的にはシミが出来る。つまり焦げた状態。これがカルボニル化合物である。統合失調由来のiPS細胞の観察により、（患者の）血中のカルボニル化合物が通常より20％くらい多いことがわかった。統合失調の患者の2割にこの終末糖化産物（AGEs）の蓄積が見られ、かつビタミンB6の減少が起こっていた。ビタミンB6は反応性カルボニル化合物を補足・消去し、終末糖化産物が生産されることを阻害する物質である。一方、母体が糖尿病の場合、カルボニルストレスは上昇し統合失調症の発症率は7倍に上昇するという事実がある。母体内で脳が作られる時にカルボニルストレスを受ける事（タンパク質をサビさせる行為）があったのではないか？ではそれ（サビ）を止める物質は何か？　α リボ酸という物質がそれであることがわかった。さらにサビて壊れてしまった部分の遺伝子を修復するTALENという物質も発見された。現在すでに、本人から採血したリンパ球を使うことで、細胞を今までよりも短期間でiPS化することが出来るようになった（TiPSという）。将来的に傷ついた細胞にTALENを入れ、再び本人の体内に戻し、脳内に生着すれば脳神経が正常に機能するように出来る可能性がある。

これまで、精神疾患は「遺伝によるもの」とか「遺伝子レベルでの損傷が原因」などと診断された場合、治療をあきらめざるを得ないケースがありました。しかし、これからは遺伝子レベルの疾患だから故に治療が可能、という事になるかもしれません。

その他、COMHBOの理事、伊藤順一郎氏（国立精神・神経医療センター、精神科医）を含めたパネルディスカッションで出た話題など、以下に記します。

〇認知行動療法など生活習慣を変える事によって、精神に変化が起きることが生物学的に立証された。

〇DNAレベルの配列こそ変えられないが、外部からの影響（栄養・運動・行動療法）を受けることにより、リカバリーすることが確認されている。

〇今、レジリエンスという概念が注目されている。「逆境を乗り越えた人は、より強く元気になる」ということ。Rejilience（レジリエンス）＝防衛因子、抵抗力、精神回復力、復元力などと訳す。反対の概念はVulnerability（ブルネラリビティ）＝脆弱性と訳す。

〇妊娠中の環境的危険因子は、インフルエンザ・風疹・別離（分離）不安・合併症などである。

〇同じ統合失調でも、染色体に欠失のあるものは数百～1000単位の種類がある。現在、病気の診断は、医師の主観によって判断されているが、いずれ生物学的な根拠によって病態がタイプ分けされるであろう。

〇「語ること」によって精神状態は改善する。

〇細胞のサビ化について、低年齢のうちにオメガ3という物質によって予防が可能。さらに、Vit.B6の効果があることが確認された。