

iPS細胞で病態の メカニズムを解析

京都大学iPS細胞研究所所長 山中伸弥博士のノーベル賞受賞で一躍脚光を浴びているiPS細胞（人工多能性幹細胞）。この技術を用いた最前線の研究が長崎大学でも行われています。今年二月と三月に、続けざまに海外の学術誌で論文が発表され話題になったのが、アルツハイマー病の治療に向けた研究。中心的に携わっている大学院医歯薬学総合研究科（薬学系）の岩田修永教授にお話を聞きました。

「この二つの研究は、別々に分けてお話しした方がわかりやすいですね。一つめの研究は、病態メカニズムの解析。二つめは、臨床応用を目指した遺伝子治療です」。

では、まずアルツハイマー病のメカニズム解析のお話から。これにiPS

ウイルスの注射で アルツハイマーが回復

さらに一歩進んで、三月に発表されたのは画期的な新しい治療法とか。

「はい。遺伝子治療に有用で無害なウイルスの開発です。ネプライシンという酵素がAβを分解していますが、この酵素は四十代くらいまでは脳の中でちゃんと産生され、Aβを溜めないようにしています。ところが四十代を過ぎるころ、ネプライシンは徐々に産生されにくくなるため、悪玉タンパク質Aβが勢力を増します。そして細胞にストレスを与え、発症を引き起こします。脳がAβを分解するネプライシンを産生できないのであれば、それを外から投与して活性を増強させる。しかし、これま

アルツハイマー病の 新しい治療法に道筋 2つの研究論文を発表

Interview



Iwata Nobuhisa
岩田修永 教授

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（薬学系）教授。東京薬科大学大学院薬学研究所博士課程修了。理化学研究所脳科学総合研究センター副チーフリーダー等を経て、二〇一〇年十二月より現職。認知症の主要な原因となるアルツハイマー病の研究を通して、学習記憶と脳の老化メカニズムの統合的理解を目指している。主な著書に「アルツハイマー病の謎を解く」(中外医学社)がある。

細胞が関連しているんですよね。「はい、患者さん由来のiPS細胞を用いて、複数のアルツハイマー病の患者さんごとに存在する病態（病気によって細胞、組織や身体の機能が正常に行われなくなった状態のことで、病気の種類でその状態は異なり、最終的

では外科手術、つまり頭に穴をあけてネプライシン遺伝子を搭載したウイルスを直接注射するしかありませんでした」。え！頭が骨に穴ですか！大変な手術ですね。

「しかし今回、注射で血管内に投与するだけでネプライシン遺伝子を脳に運んでくれる新しいタイプのウイルスを開発したのです。マウスによる実験の結果、このウイルスを使った遺伝子治療で、障害を受けていたアルツハイマー病モデルマウスの学習・記憶能力を、野生型マウスのレベルまで回復させることに成功しました。（左図）。つまり、注射でアルツハイマー病が回復したわけですね！「血管を通じて何かを脳内へ届けるには「血液脳関門」という関門を突破しなければならず、これまでは不可能とされ

には臨床症状として現れます」を明らかにしました。これは京都大学iPS細胞研究所と長崎大学、科学技術振興機構の共同研究チームが行ったものです。アルツハイマー病の特徴として、脳内に老人斑といわれるタンパク質の蓄積が見られます。この老人斑の主成

ていました。ですからこのウイルスの開発は、アルツハイマー病だけでなく、他の脳神経系疾患の遺伝子治療にも役立つでしょう。一連の研究は理化学研究所と長崎大学の共同研究による成果で、三月に英国の科学雑誌に論文が掲載されました。それにしても、こんな重要な研究があるのでしょうか。

「実際には二年間ほど続けていた研究をまとめ、ここ数カ月で発表にこぎつけたわけです。私はチームの責任者として、実験デザインやデータ取得、解析、論文の執筆などを行いました」。実用化が待ち遠しいです！

「そうですね。そのためにはネプライシンを運んでくれるウイルスを大量に作る技術の開発、マウスからヒトへ応用するために霊長類の実験を行い、

分がアミロイドベータペプチド（Aβ）で、細胞にストレス反応を起こし、細胞死を生じやすくなります。それが認知症の症状を引き起こすと、ここまではわかっていたのです。

今回、iPS細胞から作った神経細胞の解析によって、病態への関与の仕方が明らかになりました。今まではAβという悪玉タンパク質が神経細胞の外から悪さをすることが定説となっていました。今回の研究で細胞の中に溜まって悪さをすることもわかりました。つまり、アルツハイマー病の病態メカニズムには異なるタイプがあるということです。また、今回明らかになったタイプの病態では、低濃度のドコサヘキサエン酸（DHA）を与えることでストレスは軽減され、神経細胞死も抑制されることもわかりました。患者さんごとの病態のタイプが判れば、治療のための道筋がつけられます」。

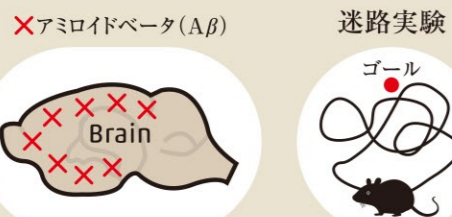
安全性の確認、厚労省のプロトコル（実行手順の規約）の策定など、課題は山積です。予算もかかる。今後は全国的な組織を構築しなければ」。

しかし先生は大学の教員でもあるわけですから、それらの課題に立ち向かいつつ、学生への講義なども同時進行なんです。「はい、若い学生の教育や研究指導は、次世代のリーダーを育成するための最優先の仕事です。一方で連休前になると、共同研究チームから研究試料やデータがどーんと送られて、まるで休みをつぶせと言わんばかり（笑）。大変ですが、実用化をめざしてまだまだがんばらないといけません」。

これまで大学の研究は、どちらかというと基礎的なものが中心でした。しかし今は応用化される段階のものが次々と生み出されているんですね。

マウスによる 遺伝子治療実験

投与前マウス



Aβが多い状態

迷路実験



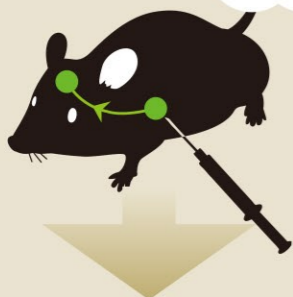
ゴールへ到達できない。



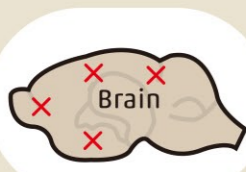
マウスに投与

ネプライシン遺伝子を選ぶ
新型ウイルスを末梢投与。

血管内に投与
(脳内でのみ作用)



投与後マウス



Aβが減少



場所を覚えているので、
ゴールへの到達時間が
速くなる。

