

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ヒト疾患特異的人工多能性幹細胞を用いた化学物質リスク評価系の確立			
研究テーマ (欧文) AZ		A new approach for risk assessment of chemical substances.			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)フカミ	名)シンイチ	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	深見	伸一	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Fukami	Shin-ichi	研究機関名	奈良県立医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		奈良県立医科大学 医学部 精神医学講座・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>化学物質のリスク評価は、野生型の実験動物や細胞を用いて行われてきた。しかしながら、ある化学物質に対する感受性は個体差が存在し、発生段階依存的な感受性の違いも存在することが明らかとなってきた。そのため、これまでの化学物質のリスク評価の基準設定は、全ての個体にとって安全な基準とは言えず、より脆弱な個体や発生段階を考慮したもで行われることが理想的である。</p> <p>申請者の所属する研究室では、統合失調症患者から人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の作製を行っている。統合失調症は、全人口の約 1% が罹患する精神疾患の 1 つである。原因遺伝子は特定されておらず、様々な環境因子が発症に影響しているとされている。この環境因子として妊娠中の母親の栄養状態やストレス、毒素への暴露、薬物乱用などが有意に発症リスクを増加させるとされている。その意味において、発症者は大量あるいは長期の危険因子に暴露されたか、危険因子への耐性が健常者より低い個体と考えることができる。近年、ビスフェノール A をはじめとする内分泌攪乱物質の暴露による神経毒性学上あるいは行動学上の病理と統合失調症で観察される病理に共通性が存在すると認識されるようになってきた。そこで、本研究は統合失調症患者由来の細胞を用いて化学物質のより適切な安全係数を設定可能か試みることにした。統合失調症患者由来の iPS 細胞の作製は、当初レトロウイルス感染による作製法で行ったが、クローン間の性質差が著しかったためゲノムへの挿入がほとんどないエピソーマルベクター利用による作製法へ切り替えた。2 名の患者と 5 名の健常者から iPS 細胞を樹立することができ、さらに 4 名の患者からも樹立中である。これらの細胞からニューロンへの分化系を確立し、電気生理学的に十分に成熟したレベルにまで分化させることができた。この段階まで成熟したニューロンと成熟途中の培養系にビスフェノール A を添加培養し、患者細胞で有為に発現差のある遺伝子を探索した。</p>					
キーワード FA	統合失調症	内分泌攪乱物質	神経発生	神経毒性	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

There is considerable concern that chemical exposures are contributing to the increasing incidence of neurobehavioral diseases. However, numerous substances have not been evaluated for their potential to cause adverse health outcomes. Thus, we need to find more adequate ways to assess the effect of chemicals on neurodevelopmental processes. However, inaccessibility to human embryo experimentation calls for an alternative, in vitro model to study human cells directly. The purpose of this study is to establish induced pluripotent stem cells (iPS cells) from patients with schizophrenia. Schizophrenia is a mental disorder characterized by perturbations in cognition, affect and behavior, all of which have a bizarre aspect. Evidence suggests that genetic vulnerability and environmental factors can act in combination to result in Schizophrenia. This may be that patient with schizophrenia is more sensitive to chemicals such as endocrine disruptors than general population. Therefore, we attempt to investigate the possible effect of endocrine disruptor exposure on neurodevelopmental process using schizophrenia patient-derived iPS cells. We established control and schizophrenia iPS cell lines by using retrovirus vectors encoding four Yamanaka factors. However, it was not suitable for quantitative analyses because of the variability of differentiation of cloned subpopulations. We performed a different method using episomal vectors to generate iPS cells. In addition, we have established differentiation culture system to examine the electrophysiological properties. We then compared the neuron derived from schizophrenic patient to the neurons created from the iPS cells of healthy individuals when they were exposed to endocrine disruptors.