解禁時間変更

報道解禁時間：日本時間 5 月 22 日午前 2 時

慶應義塾大学

2009 年 5 月 19 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

慶大医学部研究グループ　孤発性パーキンソン病患者の皮膚組織から iPS 細胞を作成
さらにこの細胞からドパミン細胞への誘導に成功
―パーキンソン病の発症原因の解明・治療が進展―

慶應義塾大学医学部神経内科の研究グループ（鈴木則宏教授、八木拓也大学院生、伊東大介講師）※1は、同大学生理学教室（岡野栄之教授）と共同で、パーキンソン病※2をはじめとする神経難病の病態解明と根本治療の開発に取り組んでいます。孤発性パーキンソン病は、慢性で進行する原因不明の神経変性疾患の一つで、根本的治療法のない難治性疾患です。振戦（ふるえ）、筋強剛、歩行障害などをきたし、多くの患者は日常生活が著しく制限されます。今回、同研究グループは、孤発性パーキンソン病患者から皮膚組織を採取し、人工多能性幹細胞（Induced pluripotent stem cell：iPS 細胞）※3作成に成功しました。パーキンソン病の症状が現れる原因として神経伝達物質ドパミンの減少があげられますが、さらにこの iPS 細胞から、ドパミン神経細胞の作成に成功しました。この細胞を利用することにより、パーキンソン病の発症原因解明に画期的な手法になるとともに、効率的な創薬スクリーニング、さらにはパーキンソン病の再生治療に大きな期待が望めます。これまで米国の研究グループより本疾患の iPS 細胞樹立は報告されていますが、本邦では最初の学術発表となり神経難病研究に新たな展開を迎えることとなります。

本研究成果は第 50 回日本神経学会総会(仙台)で、2009 年 5 月 22 日に発表されます。

1. 研究の背景

パーキンソン病※2は、10万人当たり100～150人が発症し、振戦（ふるえ）、筋強剛、歩行障害、姿勢反射異常（ふらつき、転倒）などの運動障害を特徴とする発病頻度の高い難治性神経疾患です。50-60歳台に発症することが多く、高齢化社会を迎える我が国においては、アルツハイマー病と並び、治療法の確立が望まれている疾患の一つです。パーキンソン病は、脳の一部である中脳黒質の神経細胞が減少し、神経伝達物質ドパミンが減少することにより症状が引き起こされることが分かっています。しかし、稀な遺伝性パーキンソン病を除いては、ほとんどが原因不明の孤発性パーキンソン病で、その発症メカニズムはいまだに明らかではありません。治療にはドパミンの補充による対処療法が中心で、根本的治療の開発は遅れており、完治は望めないのが現状です。孤発性パーキンソン病の研究が立ち遅れている理由のひとつは、侵襲性※4の高い脳生検※5をおこなうのが難しく、研究に適した脳組織を得ることが困難な点があげられます。欧米ではパーキンソン病の治療に中絶胎児の脳を材料にした細胞移植の研究も行われていますが、倫理面では大きな問題がのこります。

慶應義塾大学神経内科のチーム（八木拓也大学院生、伊東大介講師、鈴木則宏教授ら）は、同大学生理学教室（岡野栄之教授ら）と共同で、パーキンソン病患者から皮膚組織を採取し、京都大学、山中伸弥教授ら(1)の方法により皮膚線維芽細胞よりiPS細胞を作成しました。さらに、神経細胞に分化誘導しドパミン細胞の出現を確認しました。同研究グループは、脳組織の代わりにこの細胞を利用して孤発性パーキンソン病の発症メカニズムの解明、治療法の開発を行う予定です。これまで、孤発性パーキンソン病のiPS細胞の樹立は、米国から報告文献(2, 3)がありますが、本邦からは初めての学術発表となりわが国の神経難病研究、再生医療に向けて新たな一歩を踏み出したこととなります。

KEIO 150
Design the Future

2. 主要な研究成果

慶應義塾大学医学部倫理委員会※6に承認された内容に基づき、当院神経内科にて加療中の50歳代の孤発性パーキンソン病患者より、皮膚生検を施行しました。採取した皮膚組織より線維芽細胞を培養・増殖し、京都大学、山中伸弥教授ら(1)の方法により、線維芽細胞にレトロウイルスを用いて山中4因子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc遺伝子）を導入、iPS細胞を作成しました。このパーキンソン病由来iPS細胞は、多能性幹細胞を示す遺伝子群、蛋白質マーカーが発現していることを確認、神経細胞分化誘導を促すフィーダー細胞（PA6細胞）と共培養することにより、神経細胞（神経細胞であることを示すマーカーTuj1陽性）の出現をみとめました。さらに、この細胞の一部は、ドパミン産生を示すチロシン水酸化酵素陽性であり、パーキンソン病患者で障害される神経細胞の再生に成功しました。

3. 今後の展望

わが国の急速な高齢化に伴い、画期的な治療法・予防法が出現しない限りパーキンソン病患者の数は急速に増加し続けると考えられています。遺伝子の異常を伴う一部の若年性のパーキンソン病とは異なり、孤発性パーキンソン病は、これまでの大規模な疫学調査でも原因が特定されず、根本治療への研究は立ち遅れています。また、本疾患は、特徴的な検査所見がなく、専門医でもその診断が困難な場合があり、早期からの適切な治療を受けられないケースが多くみられます。この疾患特異的 iPS 細胞を用いれば、病態の解明、薬剤スクリーニングに強力な手法となるのみならず、画期的早期診断法や再生医療にも活用できる可能性があります。現在同グループは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症など多くの神経疾患 iPS 細胞の樹立も着手しています。今後は、種々の神経疾患を含む iPS 細胞バンクを設立するとともに、国内外の研究機関への提供と研究の発展に貢献することを目標としています。

4. 学会発表

（1）学会：第 50 回日本神経学会総会、仙台、2009.5.22.
（2）テーマ：孤発性パーキンソン病患者からの iPS 細胞の樹立
（3）発表者：八木拓也、伊東大介、二瓶義廣、吉崎崇仁、高橋一司、赤松和士、岡田洋平、大山学、天谷雅行、岡野栄之、鈴木則宏

※ 本資料は、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】
慶應義塾大学医学部 内科学教室(神経内科)　伊東大介（専任講師）
TEL: 03-3353-1211(63417), FAX: 03-3353-1272
E-mail: d-ito@jk9.so-net.ne.jp

慶應義塾大学医学部 内科学教室(神経内科)　鈴木則宏（教授）
TEL: 03-5363-3787, FAX: 03-3359-2843
E-mail: nrsuzuki@sc.itc.keio.ac.jp
Homepage: http://web.sc.itc.keio.ac.jp/medicine/neurology

KEIO 150
Design the Future

用語の解説

※1：研究グループ
本研究は、鈴木則宏教授、高橋一司講師（神経内科）の指導の下、岡野栄之教授(生理学)らの協力を受けて、八木拓也大学院生(神経内科)、伊東大介講師（神経内科）が中心となって行われました。本研究プロジェクトは、エーザイ株式会社との共同研究契約のもと実施されています。

※2：パーキンソン病　（Parkinson disease）
本疾患は、英国の医師ジェームズ・パーキンソンにより 1817 年に初めて報告された神経難病で、現在、患者数は全国で 12 万人～15 万人近くにのぼるといわれています。振戦（ふるえ）、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害（倒れやすい）などの症状を特徴とする慢性の進行性の神経変性疾患です。40 歳以下で発症する若年性パーキンソン病の一部は遺伝子の異常が同定されていますが、頻度の多い高齢発症の孤発性パーキンソン病はいまだ原因不明であります。脳の黒質での神経伝達物質、ドパミンが減少するため、ドパミンの補充やドパミン受容体の刺激薬などの内服治療薬が症状改善には有効ですが、病気そのものに対する根本治療法は未だ開発途上にあります。
（参考：難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/089.htm））

※3：人工多能性幹細胞（Induced pluripotent stem cell：iPS cell）
皮膚組織などの体細胞に山中因子と呼ばれる Oct3/4, Sox2, Klf4 などの転写因子を導入することにより、体を構成するすべての組織や臓器に分化できる能力（分化多能性: pluripotency）を人工的に持たせた細胞。2006 年に、京都大学の高橋和利助教、山中伸弥教授らのグループによって世界で初めて作成されました(1)。同様の性質をもつ ES 細胞（胚性幹細胞）は、受精卵から作る必要がありますが、本研究のように個々の患者由来の iPS 細胞を作成すれば、障害臓器を iPS 細胞から再生し、拒絶反応の無い移植組織として利用することができ、再生医療の分野では大きな注目を浴びています。

※4：侵襲性
検査や治療などによって、患者に肉体的、精神的負担をかけたり，患者の生活の質（Quality of Life）を低下させたりする可能性があること。

※ 5：生検
おもに診断目的で患者の生体の一部を採取してその組織を顕微鏡観察や生化学的検査などで調べること。脳生検は侵襲性が高いため、一般に治療法決定のため脳腫瘍のときしか行われません。 根本治療の確立していない神経変性疾患で脳生検が行われることはほとんどありません。

※ 6：慶應義塾大学医学部倫理委員会
学内研究の倫理、社会的責務に関して、審議，調査，検討する委員会。医師、学識経験者などのほかに一般の方により構成されています。本研究も、2008 年に「神経疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として同委員会により承認されています。

KEIO 150
Design the Future

文献

(1) Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. and Yamanaka, S. (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell,* **131,** 861-72.

(2) Soldner, F., Hockemeyer, D., Beard, C., Gao, Q., Bell, G.W., Cook, E.G., Hargus, G., Blak, A., Cooper, O., Mitalipova, M. *et al.* (2009) Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell,* **136,** 964-77.

(3) Park, I.H., Arora, N., Huo, H., Maherali, N., Ahfeldt, T., Shimamura, A., Lensch, M.W., Cowan, C., Hochedlinger, K. and Daley, G.Q. (2008) Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell,* **134,** 877-86.

孤発性パーキンソン病患者由来iPS細胞の作製

腹部より皮膚生検

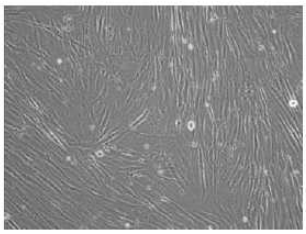
文書により研究
参加の同意

パーキンソン病
患者さま

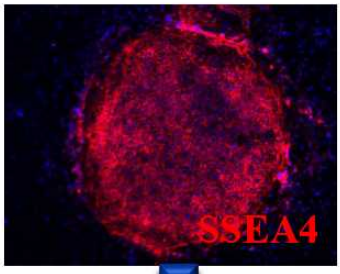
山中4因子のレトロウイルス
感染[1]
(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-myc)

1ヶ月培養

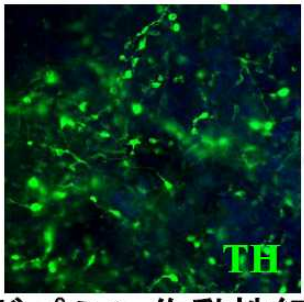
皮膚線維芽細胞



iPS細胞コロニー



分化誘導



ドパミン作動性細胞

KEIO 150
Design the Future