

2017年11月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

**生まれつき目・耳など感覚器の障害を持つ CHARGE 症候群において  
胎生期に細胞の遊走障害が生じていることを iPS 細胞技術により解明  
— 感覚器などの頭部形成に関わる神経堤細胞の病態解析モデルを構築 —**

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、奥野博庸助教らを中心とする研究グループは、生まれつき感覚器の障害をもつ CHARGE 症候群の症状が、胎生期の神経堤細胞の遊走障害（細胞の動く速度が遅いこと）が要因となって、障害が現れることを、患者由来ヒト多能性幹細胞（iPS）を用いた疾患モデルにより解明しました。

胎生期に症状が作られる遺伝性疾患はその過程の観察が困難であり、これまで詳細に病態を解明することが課題となっていました。2006年に京都大学の山中伸弥教授らが開発した iPS 細胞は、あらゆる組織や細胞になることが可能であり、研究グループではこの技術を用いて、皮膚細胞より iPS 細胞へ、さらに iPS 細胞から神経堤細胞を作製することにより、直接的に観察することが困難であった胎生期の細胞分化の過程を観察することに成功しました。

CHARGE 症候群は、目や耳などの感覚器や心臓に異常をきたす生まれつきの病気です。これらの症状が現れる器官は、胎生期に神経堤細胞により形成されています。CHARGE 症候群は CHD7 という遺伝子がうまく働かず病気になることが知られていますが、CHD7 が神経堤細胞にどのような影響を与えているかは、現在まで解明されていませんでした。

今回、研究グループは、CHARGE 症候群患者由来の細胞と健常者群由来の細胞とで、詳細な比較検討を行いました。CHARGE 症候群患者由来神経堤細胞には健常者群由来細胞と比べて特徴的な違いがあり、特に細胞の動く速度が遅いことが、多角的に解析することで明らかになりました。また遺伝子解析により、神経堤細胞において動きが遅くなる原因となる遺伝子群をも見出しました。

今回の研究により、CHARGE 症候群において、出生時にすでに形成された障害の修復は難しくても、将来的に機能を回復するアプローチが可能な病態を見つけ出せれば、治療へと結びつけることが期待できます。他にも、このモデルを応用して、神経堤細胞の障害により生じるさまざまな先天的な病気のみカニズムを同様に調べることができ、また、胎児神経堤への影響をみる新規薬剤の毒性試験（スクリーニング）の一部としても有用と考えます。その他、本モデルはヒトが形作られる過程において神経堤細胞がどのような役割を果たしているかを知るのに有用なツールにもなり得ると予想されます。本研究成果は 2017 年 11 月 28 日 午前 8 時（英国時間）に、オープンアクセス誌『eLife』に掲載されました。

## 1. 研究の背景と概要

これまで胎生期に病態が出来上がる先天的に障害を持つ病気において、その過程を直接に観察することができず、病態を解明することが困難でした。このようなケースでは動物モデルを用いた研究も試みられていましたが、動物とヒトとの差異が大きいため、病気のモデルとすることが難しいことが課題となっていました。

多能性幹細胞 (iPS 細胞) は、体のあらゆる組織や細胞になることが可能な細胞株であり、この技術を用いて、一旦、分化して皮膚などの組織となった細胞を iPS 細胞にし、さらにさまざまな細胞に分化させることにより、これまでヒトにおいて観察することが困難であった胎生期の細胞を作り出して、直接的に観察することが可能となりました。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

今回、共同研究チームは、CHARGE 症候群患者さんより協力を得て、患者由来 iPS 細胞をつくり、それにより胎生期に顔面形成や目や耳などの感覚器形成に重要な働きをする神経堤細胞を作製しました。この細胞は胎生期に神経細胞や骨、軟骨、筋肉などのさまざまな組織になることが知られています。

今回の研究では、CHARGE 症候群患者由来細胞と CHARGE 症候群ではないコントロールのヒトの皮膚細胞より iPS 細胞を作製し、それぞれ神経堤細胞に分化させ、細胞の動きを詳細に観察した結果、CHARGE 症候群患者由来細胞より作製された神経堤細胞は目的を持った一つ一つの細胞へと分化する (バラバラになる) ことがスムーズに進まず、また動きが遅いため、障害が発生することが分かりました。この遊走障害が実際に胎児内でも起こっているかを調べるために、作製した神経堤細胞をニワトリ胚に移植したところ CHARGE 症候群患者由来の神経堤細胞では遊走障害が起こっていることが判明しました。

CHARGE 症候群は目や耳などの感覚器や顔の形成に障害を認めるため、頭部神経堤細胞が病気の形成に大きく関係していると長らく推察されてきましたが、実際に患者由来の神経堤細胞を観察して、遊走に障害があることを、今回の研究により初めて明らかにされました。また近年、さまざまな疾患の研究において、iPS 細胞を作成して、病気のモデルを作ることが行われていますが、RNA やタンパク発現を解析して病態を類推するものが主流になっています。今回、研究グループでは、RNA やタンパク発現だけではなく、実際に細胞の動きを培養皿上およびニワトリ胚の中で観察し、遊走障害を直接的に観察することができるモデルを作ることに成功しました。

今までの研究により、CHARGE 症候群は CHD7 という遺伝子の機能不全が原因となっており、いろいろな遺伝子の発現を制御していることが知られています。このモデルを用いることで、神経堤細胞の遊走障害に直接関わる因子を見つけ出し、解明していくことができるようになりました。今回、研究に用いた細胞モデルは、細胞の遊走を実際に観察することができるシステムであり、遺伝子発現などで作製されたモデルと比較して、より直接的に障害を観察できる点で優れています。このモデルを応用し、神経堤細胞の障害により生じる多くの疾患のモデル系を探索することで、病態解明および治療を目標とした研究への道筋につながる事が予想されます。安全性が重要視されるさまざまな創薬研究において、本モデルは胎生期初期の神経堤細胞に影響を与える薬剤の安全性のスクリーニングする際にも応用可能です。これまで動物実験を用いた新規薬剤の安全確認が行われていますが、ヒトとの種差のために動物実験では催奇形性を見出さなかった薬剤が、ヒトには影響を与えたということが

生じた事例もあります。本細胞はヒト細胞であり、ヒトへの影響を直接的に確認することができるため、動物実験の比重を軽くし、より少ない動物実験で薬の安全性確認をすることが可能になると考えています。

### 3. 特記事項

本研究は、文部科学省科学技術試験研究委託事業「再生医療の実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点」、文部科学省グローバル COE プログラム（幹細胞医学のための教育研究拠点）、JSPS 科研費 JP16H06482、JP26860823 の支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル：CHARGE syndrome modeling using patient - iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations

タイトル和訳：CHD7 遺伝子変異を有する CHARGE 症候群患者由来 iPSC 細胞により CHARGE 症候群における神経堤細胞の遊走能低下を発見

著者名：奥野博庸、フランソワ・ルノー・三原、大多茂樹、福田公子、黒澤健司、赤松和土、佐野坂司、神山淳、林周宏、仲嶋一範、高橋孝雄、ジョアンナ・ウィソッカ、小崎健次郎、岡野栄之

掲載誌：eLife オンライン版

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室  
教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)  
TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445  
E-mail: hidokano@a2.keio.jp  
<http://www.okano-lab.com/>

慶應義塾大学医学部生理学教室  
助教 奥野 博庸 (おくの ひろのぶ)  
TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445  
E-mail: ok19\_79hr@a3.keio.jp  
<http://www.okano-lab.com/>

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612  
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>  
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。