

2018年2月1日

報道関係者各位

熊本大学
慶應義塾大学医学部

世界初 胎生期マウスの内耳への、ヒト iPS 細胞由来細胞の移植に成功 — 遺伝性難聴の治療法開発につながる成果 —

地域医療機能推進機構熊本総合病院、耳鼻咽喉科・頭頸部外科／中耳・内耳手術センターの蓑田涼生センター長、熊本大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室の竹田大樹医員らは、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授らと共同で、ヒト iPS 細胞（注 1）由来の内耳細胞を胎生期マウスの内耳へ移植し、体内で細胞が生着したことを確認し、移植した細胞によってヒト由来の正常なタンパク質をモデルマウスの内耳に発現させることに世界で初めて成功しました。

先天性難聴（注 2）の約半数を占める遺伝性難聴（注 3）には、いまだ根本的な治療法が存在しません。遺伝性難聴は出生時にすでに難聴を発症していることが多く、より確実な治療効果を得るには、胎児の早いうちからの治療が最も効果があると予想されます。そこで、本研究グループでは胎生期マウスを用いて、子宮内での治療による難聴治療に焦点を絞って研究を進めてきました。

今回、研究グループでは、ヒト由来 iPS 細胞から内耳前駆細胞（内耳細胞の「もと」となる組織幹細胞）を作成し、正常マウスと難聴モデルマウスの胎生期の内耳に移植しました。難聴モデルは遺伝性難聴の原因遺伝子のひとつであるコネキシン 30（注 4）が欠損し、ヒトと同様に高度難聴を示したモデルマウスを用いました。すると、移植した細胞はマウスの内耳内に生着し、生着細胞の一部でコネキシン 30 を発現していることが示されました。つまり、欠損していたコネキシン 30 を細胞移植によって補うことができ、聴力を改善できる可能性が見出されたのです。

これまで技術的に困難と考えられていた胎生期内耳への細胞移植に、マウスを用いて世界で初めて成功し、正常な内耳細胞に存在するタンパクが発現されることも確認できました。この成果は遺伝性難聴に対する、胎児治療での内耳再生という新しい治療法につながるるとともに、胎生期内耳をターゲットとしたさまざまな研究の発展に大きく寄与すると考えられます。

本研究成果は 2018 年 1 月 31 日（英国時間）『Scientific Reports』に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

先天性疾患の中で最も頻度が高いのは先天性難聴であり、その罹患頻度は新生児 500～1,000 人当たり 1 人です。この先天性難聴の約半数が遺伝性難聴で、治療として人工内耳や補聴器の適用があるものの、根本的な治療法は存在しません。

人の遺伝性難聴においては、出生時にすでに難聴を発症していることが多いため、確実な治療を行うためには発症前、すなわち胎児期の治療が最も有効であると予測されます。GJB6 遺伝子（注 5）異常によるコネクシン 30 の欠損による難聴は、遺伝性難聴のうち内耳以外に病気を持たない非症候性遺伝性難聴の中で 2 番目に患者数の多い病気です。

地域医療機能推進機構熊本総合病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科／中耳・内耳手術センターの蓑田涼生センター長らは、これまでにコネクシン 30 欠損マウスの胎生期内耳に対して遺伝子治療を行うことによって難聴の出現が抑制されることを報告してきました。今回、蓑田涼生センター長、熊本大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室の竹田大樹医員らは、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、耳鼻咽喉科学教室の藤岡正人専任講師、細谷誠助教らと共同で、これまで技術的難易度の高さから困難と考えられていた胎生期内耳への細胞移植にマウスを用いて世界で初めて成功しました。

2. 研究の方法・成果

慶應義塾大学医学部の研究グループは、以前よりヒト iPS 細胞からコネクシン 26 やコネクシン 30、ペンドリン等の内耳細胞に特異的なタンパク質を発現する内耳細胞を効率的に誘導・作成することに成功していました(Hosoya et al. 2017)。今回、共同研究グループは、完全に内耳細胞に分化する前の細胞を、正常マウスとコネクシン 30 欠損マウスの胎生期内耳に、先端のサイズを最適化したガラス管を用いて投与しました(図 1)。移植細胞は、正常マウス、コネクシン 30 欠損マウスの双方で、内耳内のさまざまな部位に生着し、これら生着細胞の数は、正常マウスに比べてコネクシン 30 欠損マウスの方が多く、生着細胞の一部はコネクシン 30 を発現することがわかりました(図 2)。

【図 1】

【ヒト iPS 細胞の内耳細胞への分化誘導】



【胎生期マウスへの細胞移植】

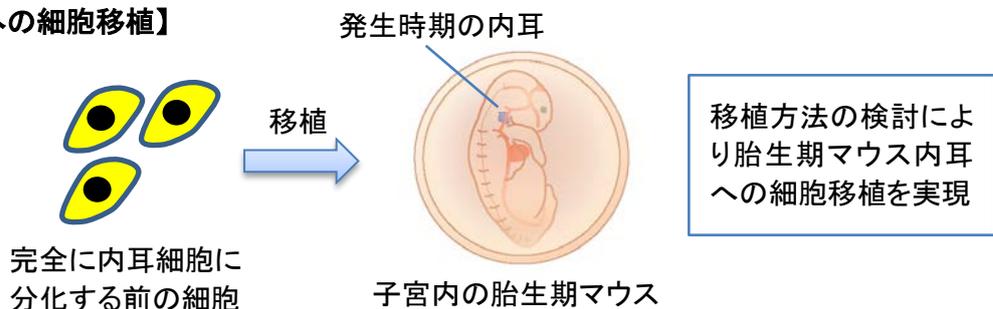


図 1：ヒト iPS 細胞の分化誘導と細胞移植

ヒト iPS 細胞から効率的に細胞を分化させることで目的の細胞を大量に作成することが可能であり、またコネクシン 30 以外の内耳細胞に特有なタンパク質の発現を多数確認した。さらに、移植方法を検討することにより胎生期のマウス内耳への移植を可能とした(出典：Takeda et al. Scientific Reports.)。

【図 2】

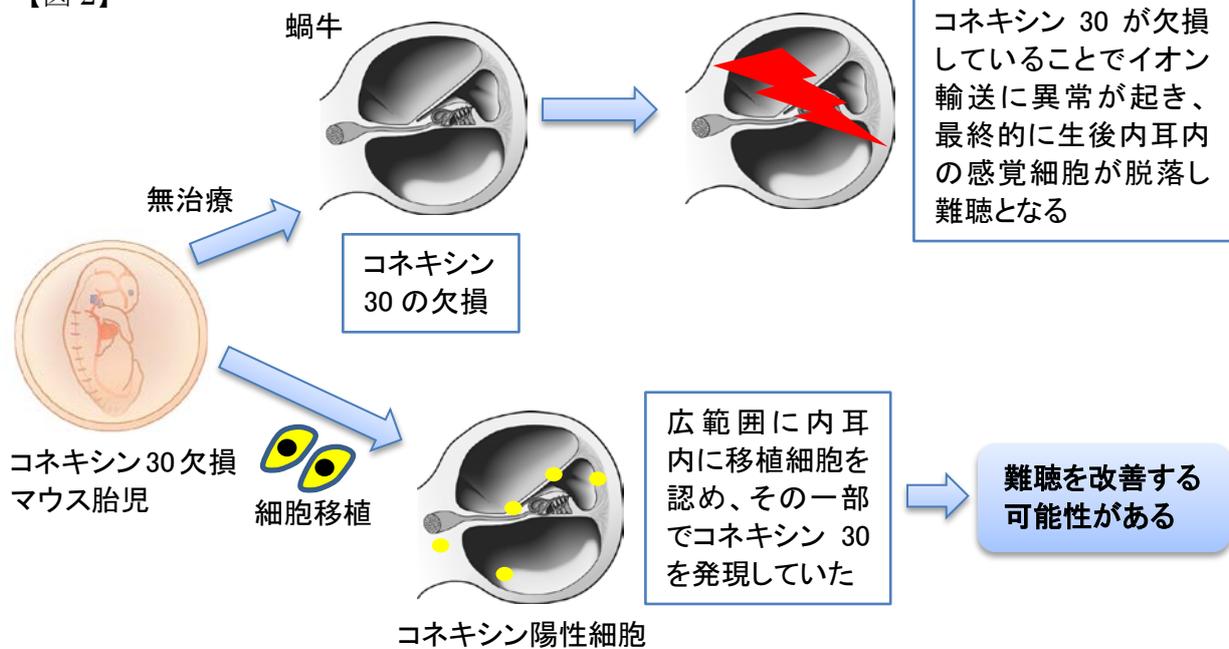


図 2：コネキシン 30 欠損マウスと細胞移植後の蝸牛

コネキシン 30 を欠損している遺伝子変異マウスは、生後、内耳内の電位が下がり、感覚細胞の脱落により難聴を来す。本研究ではこのコネキシン 30 欠損マウスに対して胎生期に細胞移植を行い、数日後に生着と一部の細胞でコネキシン 30 が発現していることを発見した（出典：Takeda et al. Scientific Reports.）。

3. 研究の意義・今後の展開

生着細胞の数は、正常マウスよりもコネキシン 30 欠損マウスの方が多く、その生着細胞の一部でコネキシン 30 を発現していたという事実は、コネキシンの欠損が原因の遺伝性難聴に対する細胞移植治療を考えた場合、極めて重要な知見であり、遺伝性難聴に対する細胞治療の第一歩を踏み出したと言えます。つまり、細胞移植によって、欠損したコネキシン 30 を補うことができ、このコネキシン 30 が正しく機能することで難聴が改善される可能性があります。今後は、生着細胞の増加を図り、聴力改善を目指したいと考えています。

さらに、本研究においてヒト由来の細胞が異種（注 6）であるマウス胎生期内耳に生着可能であることが明らかになりました。このことは、今後ヒト由来細胞を用いた治療法効果に関する生体内での実験がマウス胎児内で行える可能性も示しており、遺伝性難聴、内耳発生の研究推進に大きく貢献できると考えています。

4. 論文

タイトル：Engraftment of Human Pluripotent Stem Cell-derived Progenitors in the Inner Ear of Prenatal Mice

日本語訳：胎生期マウス内耳に対するヒト幹細胞由来前駆細胞の生着

著者名：竹田大樹、細谷誠、藤岡正人、三枝智香、佐伯翼、三輪徹、岡野栄之、蓑田涼生

掲載誌：Scientific Reports

【用語解説】

- (注1) ヒト iPS 細胞：ヒトの組織をもとに作成された多能性幹細胞。
- (注2) 先天性難聴：生まれつきの難聴。
- (注3) 遺伝性難聴：遺伝子の異常を原因として生じる難聴。
- (注4) コネキシン 30：GJB6 遺伝子によってコードされるタンパク質で、内耳内に発現しており、イオンや分子を通過させる細胞間結合を形成する。
- (注5) GJB6 遺伝子：先天性難聴（遺伝性難聴）の原因遺伝子のひとつであり、コネキシン 30 タンパク質をコードしている。
- (注6) 異種：種の異なる生物種、ここではヒト由来の細胞とマウスという異なる 2 種類の生物間で移植を行っている。

※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、熊本県内報道機関、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】

熊本大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教室
医員 竹田 大樹（たけだ ひろき）
E-mail: t1hiroki@yahoo.co.jp
<http://kumamoto-ent.com/>

慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室
助教 細谷 誠（ほそや まこと）
専任講師 藤岡 正人（ふじおか まさと）
TEL：03-5363-3827 FAX：03-3353-1261
E-mail: otol.group@gmail.com
<http://www.ent.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

国立大学法人 熊本大学 熊本大学マーケティング推進部広報戦略室：早川 和明
〒860-8555 熊本市中央区黒髪 2-39-1
TEL：096-342-3119 FAX：096-342-3007
Email：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp
<http://www.medphas.kumamoto-u.ac.jp/medical>

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。