

2018年2月14日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

神経前駆細胞を正常に保つ仕組みを解明

—生まれつきの障害を持つ CHARGE 症候群の治療につながる成果—

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、神山淳准教授らを中心とする研究グループは、感覚器障害などの症状が現れる CHARGE 症候群（注1）の原因遺伝子である CHD7 の機能を解析し、CHD7 がヒト中枢神経系に存在する神経前駆細胞の正常な性質を維持する遺伝子群を制御していることを明らかにしました。

CHARGE 症候群は、CHD7 という遺伝子の変異により生じ、目や耳などの感覚器や心臓などに障害が現れる病気です。これまでに、研究グループは先行研究において、CHARGE 症候群の症状が胎生期の神経提細胞の異常が要因となって現れることを患者由来の iPS 細胞を用いた疾患モデルにより解明しました（2017年11月28日付 本学医学部からのプレスリリース報告）。

CHARGE 症候群は胎生期に症状が発生する遺伝性の疾患であり、感覚器の障害に加えて、精神運動発達の遅滞が合併することがあります。これらの障害が生じる過程の観察は困難であるため、今まで詳細な病態解明が進んでいませんでした。今回、研究グループは CHARGE 症候群患者由来の iPS 細胞を利用し、胎生期の神経前駆細胞を詳細に観察した結果、CHARGE 症候群において神経前駆細胞の維持機構に障害があることを見出しました。さらに、この原因となる分子メカニズムも明らかにしました。

今回の成果は、胎生期の遺伝性疾患の原因の一端を解明するもので、CHARGE 症候群の中枢神経症状に対する異常を回復させる治療法開発に結びつけることが期待されます。また神経前駆細胞を用い、疾患を再現させることで、この分野の再生医療実現の進展に大きく寄与するものと考えられます。

この研究成果は、2018年2月9日（米国東部時間）米科学誌『Genes & Development』のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

先天性の疾患は胎生期に病態ができあがり、生後に QOL（quality of life）の低下が見られることが多いのが現状です。先天性疾患は原因となる遺伝子がわかっているものもあり、動物モデルを用いた研究は以前より行われていましたが、動物とヒトとの違いが大きく、適切な病気のモデルとならないことが問題となっていました。

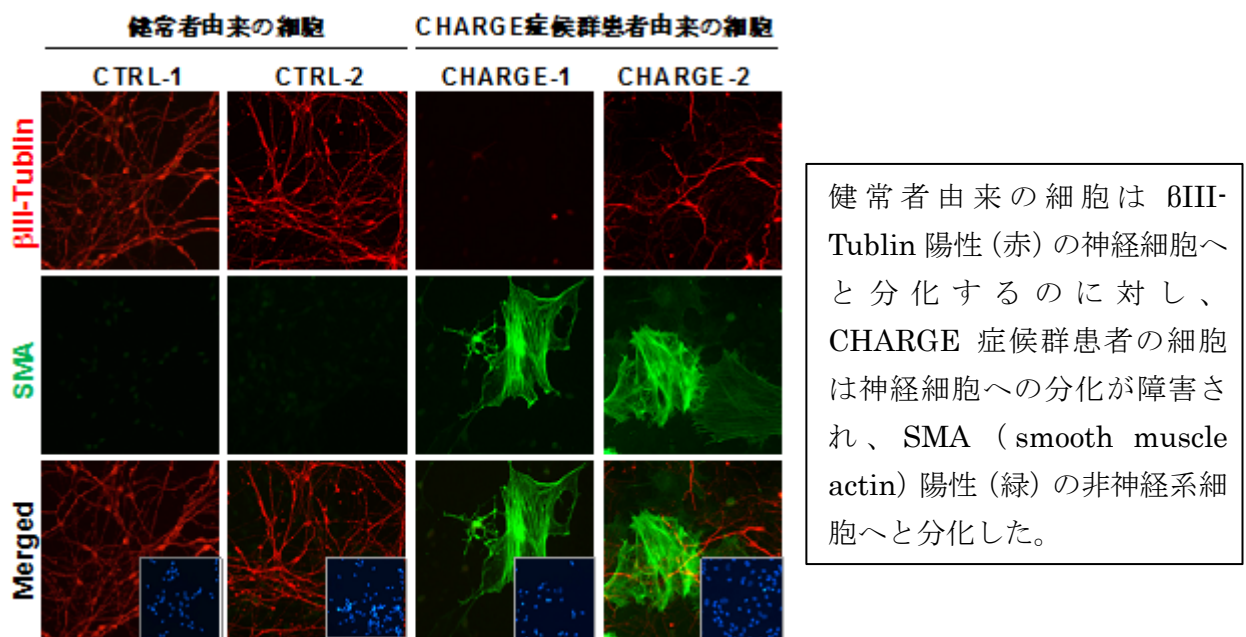
2006年に京都大学の山中伸弥教授らにより開発された iPS 細胞技術を利用することで、従来研究することが困難であった疾患に対しても、大きく研究が進展しました。特に iPS 細胞

は体のあらゆる組織の細胞になることが可能な多分化能を有しているため、適切な細胞へ分化を誘導することにより、特定の病気で着目する臓器の細胞を得ることが可能となり、病態解明の研究速度が加速されました。

CHARGE 症候群は、視覚と聴覚の二重障害を主とする先天性疾患であり、2004 年に、CHD7 遺伝子の突然変異と関連があることが報告されました (Vissers et al, Nat Genet 2004)。

研究グループは 2017 年に CHARGE 症候群患者由来 iPS 細胞を利用し、CHARGE 症候群における神経堤細胞における異常がこの疾患の原因となることを報告しましたが (Okuno, H et al, eLife 2017)、CHD7 の中枢神経系における役割、また CHARGE 症候群患者における中枢神経系に見られる症状の原因はわかっていませんでした。加えて、CHARGE 症候群の原因遺伝子 CHD7 は、ATP 依存性クロマチン再構築タンパク質 (注 2) として知られていますが、中枢神経系における標的遺伝子についてもわかっていませんでした。

今回、研究グループは、CHD7 がヒト神経前駆細胞において強く発現していることに着目し、クロマチン免疫沈降シーケンシング法 (注 3) によって CHD7 の標的遺伝子を見つけ、これらの遺伝子が神経前駆細胞の正常な性質を保つために重要な中枢神経特異的な遺伝子群であることを明らかにしました。さらに研究グループでは、CHD7 がこれらの遺伝子群の発現を調整するエンハンサー領域に結合し、その発現を維持していることを見出しました。その他、神経前駆細胞で CHD7 の異常があると、神経前駆細胞は正常な分化をすることができなくなり、中枢神経系以外の細胞へと変化してしまうことも示しました (図 1)。



2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、中枢神経系の神経前駆細胞で強く発現する CHD7 が、神経前駆細胞の維持機構に不可欠な遺伝子群を制御するエンハンサーに結合する因子であることを発見し、CHD7 の異常が CHARGE 症候群を発症させるメカニズムを明らかにしました。また、研究グループが見出した、CHD7 の標的遺伝子である SOX21 や BRN2 は CHD7 の異常によって起こる神経前駆細胞の神経分化能の異常を回復させることが可能であることが示され、CHARGE 症候群の治療法開発に向けた鍵となることが予想されます。さらに CHD7 の発現は、神経前駆細胞の正常な性質を維持するために必須であることから、神経前駆細胞を用いた病態を再現する際にも利用可能であり、再生医療研究に大きく寄与することが期待されます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16K15240、JP26713047、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「再生医療実用化研究事業」、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」からの支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル：Chromatin remodeler CHD7 regulates the stem cell identity of human neural progenitors

タイトル和訳：クロマチン修飾因子 CHD7 はヒト神経前駆細胞の幹細胞性を制御する

著者名：チャイムーチー、佐野坂司、奥野博庸、周智、古家育子、坂野聡重、野田（安藤）友子、田端芳邦、島村理恵子、林哲太郎、海老澤昌史、笹川洋平、二階堂 愛、岡野栄之、神山淳

掲載誌：Genes & Development

【用語解説】

(注1) CHARGE 症候群：視覚と聴覚の二重障害をもつ先天性疾患であり、特徴的な症状の頭文字（Coloboma of iris：虹彩欠損、Heart disease：心疾患、Atresia choanae：背鼻孔閉鎖、Retarded growth and mental development：成長障害と精神発達障害、Genital hypoplasia：性器の低形成、Ear anomalies and deafness：耳介の変形と難聴）をとって、CHARGE と名付けられた。

(注2) ATP 依存性クロマチン再構築タンパク質：ATP 加水分解のエネルギーを利用することでヌクレオソームの除去、ポジショニングの変換を行うタンパク質。

(注3) クロマチン免疫沈降シーケンシング法：特定のタンパク質に結合する DNA を濃縮するクロマチン免疫沈降法と、DNA 断片の塩基配列を同時並行的に決定する次世代シーケンサーを組み合わせた方法。この方法により、CHD7 が結合する領域の DNA 塩基配列を網羅的に解析した。

※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）

准教授 神山 淳（こうやま じゅん）

TEL：03-5363-3747 FAX：03-3357-5445

E-mail：hidokano@a2.keio.jp

E-mail：jkohyama@a7.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。