

2020年12月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

合成 mRNA 分化誘導法でパーキンソン病の誘因物質を早期に検出 —創薬開発スピード向上への貢献に期待—

慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座（システム医学）の秋山智彦専任講師、洪実教授と武田薬品工業株式会社ニューロサイエンス創薬ユニットの岩田英久主席研究員らは共同で、iPS 細胞から神経細胞を迅速かつ高純度に作製する技術を用い、パーキンソン病の誘因物質を早期検出することに成功しました。

パーキンソン病の発症には、神経細胞における α シヌクレイン（注 1）の凝集化が深く関与しますが、根本的な原因はよくわかっていません。先天性代謝異常疾患であるゴーシェ病の患者ではパーキンソン病の発症率が高いことから、代謝系の異常、特に糖脂質の蓄積（注 2）がシヌクレイン異常を引き起こす原因の一つであると考えられています。

これらの病態解明には疾患 iPS 細胞の活用が有効なアプローチですが、神経細胞の作製には通常 1 カ月以上かかるという時間的制約がありました。今回の研究では、合成 mRNA 分化誘導法（注 3、参考文献 1）という神経細胞を 1 週間で作製できる方法を用いて、ゴーシェ病患者由来の iPS 細胞から神経細胞を迅速に作製しました。その結果、分化開始後わずか 10 日の時点で糖脂質の蓄積や α シヌクレインのリン酸化といったパーキンソン病にかかわる表現型を検出することに成功しました。さらに、糖脂質の蓄積を阻害することにより α シヌクレインのリン酸化を抑えることができ、病態機構の一端を解明しました。

従来の分化誘導方法では、表現型の検出に 2 カ月以上かかることから、本成果はスピードの向上が求められる創薬開発への応用が期待されます。

本研究の成果は、2020 年 12 月 20 日（米国東部時間）に、米国科学誌『STEM CELLS Translational Medicine』のオンライン版に公開されました。

1. 研究の背景と概要

神経変性疾患であるパーキンソン病は、加齢とともに罹患率・有病率が増加し、65 歳以上の 100 人に 1 人がかかる病気です。急速に高齢化が進む日本では、パーキンソン病患者の数が増え続けることが予想されており、その病態解明と治療法の開発が急務となっています。

パーキンソン病の発症には、中脳にある黒質神経細胞（ドーパミン神経）における α シヌクレインの凝集化が深く関与しますが、その原因については未だ不明な点が多く残されています。今回の研究では、パーキンソン病を併発しやすい先天性代謝異常疾患ゴーシェ病に着目しました。ゴーシェ病は、糖脂質グリコシルセラミドの分解酵素である GBA 遺伝子の変異によって起こります。糖脂質の分解ができず、肝臓、脾臓の肥大や、貧血、血小板減少といっ

た症状を主に呈しますが、神経症状が現れる場合もあり、その有無と重症度によって3つのタイプに分類されます (I~III型)。そのうち比較的軽度なI型ゴーシェ病は神経症状を伴わないものの、高齢になるとパーキンソン病の発症リスクが9%~12%と非常に高くなることが知られています。脳内における糖脂質の過度な蓄積がパーキンソン病の発症に影響することが示唆されますが、その機序についてはよくわかっていません。

今回の研究では、I型ゴーシェ病患者由来のiPS細胞から作製した神経細胞を用いて糖脂質の蓄積と α シヌクレインの関連性について調べました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

坂口光洋記念講座(システム医学)では、以前、iPS細胞から神経細胞を効率よく作製する分化誘導技術を開発しました(参考文献1)。この技術の特徴は、合成mRNAを導入することにより細胞内の遺伝子発現を簡便に操作できる点です。合成mRNAには転写因子がコードされており、神経分化を促進させる働きがあります。通常1か月以上かかる従来の分化誘導法に比べて、合成mRNA法では1週間で神経細胞を作ることができるメリットがあります。今回の研究では、この技術を応用させ、ゴーシェ病患者由来のiPS細胞からドーパミン神経への分化誘導を行いました。また従来法でも分化誘導を行い、病態に関わる表現型が現れる時期を比較しました。

まず従来の方で作製した神経細胞では、分化開始後60日以降に糖脂質の蓄積が起こることが質量分析法により明らかになりました。この手法では神経細胞ができるまでに1か月程度かかるため、表現型の検出にはさらに時間を要することが分かりました。これに対し、合成mRNAを使った分化誘導法では、分化開始後わずか10日の時点で糖脂質の蓄積を確認することができました。さらに、この時点では、 α シヌクレインの凝集は未検出でしたが、それに関わる α シヌクレインのリン酸化修飾が亢進されており、神経変性を起こしやすい状態にあることが分かりました。また、正常なGBA遺伝子を強制発現させ糖脂質の分解を促すと α シヌクレインのリン酸化を抑制できたことから、糖脂質の蓄積がパーキンソン病の発症に直接関与することが示唆されました。

以上の結果により、合成mRNA分化法は短期間の分化を可能とするだけでなく、疾患に関わる表現型の迅速な再現にも有効であることが示されました(図1)。本研究成果はスピードの向上が求められる創薬開発への応用が期待されます。

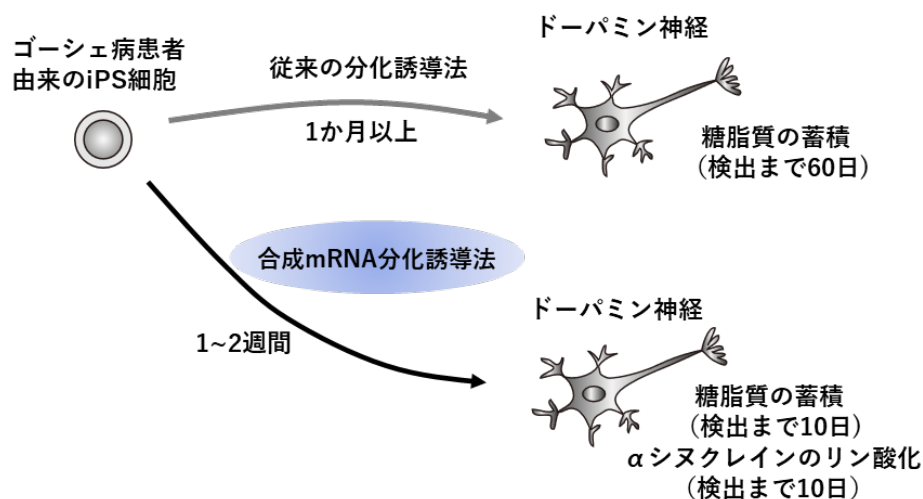


図1 本研究の概要

3. 特記事項

本研究は、主に「武田薬品工業オープンイノベーション COCKPI-T プログラム」の支援によって行われました。また、坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金、JSPS 科研費 JP19K06492、JP20H05395、JP20H04929 の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Synthetic mRNA-based differentiation method enables early detection of Parkinson's phenotypes in neurons derived from Gaucher disease-induced pluripotent stem cells

タイトル和訳 : 合成 mRNA 分化誘導法はゴーシェ病 iPS 細胞から作製した神経細胞におけるパーキンソン病表現型の早期検出に有効である

著者名 : 秋山智彦、佐藤紗恵子、洪繁、佐野修、佐藤翔、齋藤昌代、永井宏彰、洪実、岩田英久
掲載誌 : STEM CELLS Translational Medicine (オンライン)

DOI : 10.1002/sctm.20-0302

【用語解説】

- (注 1) α シヌクレイン : パーキンソン病患者の脳内に蓄積し神経毒性を引き起こすタンパク質。蓄積された α シヌクレインは、129 番セリン残基において特異的にリン酸化を受けている。
- (注 2) 糖脂質の蓄積 : グリコシルセラミドがグルコースとセラミドへ加水分解されず異常に蓄積された状態。本研究では、セラミドに対する相対値を算出し、健常人 iPS 細胞と比較した。
- (注 3) 合成 mRNA 分化誘導法 : 分化に関わる遺伝子の発現を調節する DNA 結合タンパク質である転写因子をメッセンジャーRNA (mRNA) の形で iPS 細胞へ導入する方法。mRNA は前もって試験管の中で合成され、細胞に導入されると数時間でタンパク質に翻訳される。2017 年 2 月 14 日に本学と国立研究開発法人 日本医療研究開発機構によりプレスリリースを行った。<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2017/2/14/170214-1.pdf>

【参考文献】

1. タイトル : Rapid differentiation of human pluripotent stem cells into functional neurons by mRNAs encoding transcription factors
掲載誌 : Scientific Reports
DOI : 10.1038/srep42367

※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 坂口光洋記念講座 (システム医学)

専任講師 秋山 智彦 あきやま ともひこ

TEL : 03-5843-6178 FAX : 03-5843-6177

<http://systemsmedicine.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒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【本リリースの配信元】までご連絡ください。