



2011年9月9日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

アルツハイマー病 iPS 細胞を樹立、その発症メカニズムを確認 アルツハイマー病の病態の解明と治療薬開発の進展に期待

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（医学研究科博士課程）伊東大介講師）¹は、同生理学教室（岡野栄之教授）と共同で、アルツハイマー病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。

アルツハイマー病は、認知症のなかで最も頻度が高く根本的治療法のない難治性疾患です。記憶障害で発症し、進行すると人格障害をきたし高度な介護を必要とする疾患です。今回、同研究グループは、アルツハイマー病患者さまの皮膚の細胞から、人工多能性幹細胞（iPS細胞）³を作成することに成功しました。さらにこのiPS細胞から神経細胞を誘導し、アルツハイマー病由来の細胞ではベータアミロイドと呼ばれる毒性の高いたんぱく質が通常の約2倍産生されていることを確認しました。また、この細胞はベータアミロイドの産生を抑制する薬剤に鋭敏に反応することも示され、新規の治療薬の開発に利用できると期待されます。

これまで、疾患iPS細胞樹立は、北米を中心としていくつかのグループで報告されていますが、アルツハイマー病iPS細胞としては最初の学術論文です。今後、神経難病研究が新たな展開を迎えることとなります。

本研究成果は、医学雑誌「Human Molecular Genetics」のオンライン速報版で公開されます。

本研究は、科学研究費補助金、文部科学省・再生医療の実現化プロジェクトなどの助成によって行われました。

1. 研究の背景

わが国の急速な高齢化に伴い、認知症の画期的な治療法・予防法が出現しない限り認知症患者の数は急速に増加し、2030年には約350万人に達すると予測されています。また、認知症患者1人に対し平均3人の介護人が必要とされ、将来1000万人以上が介護に関わる必要があると予想されています。したがって、認知症における医療、介護はわが国の重大な課題といえます。

アルツハイマー病²は、認知症全体の約半分を占め最も頻度の高い神経難病です。一般には、65歳以降に記憶障害で発症し、確実に進行し見当識障害、理解判断力が低下し、最終的には人格障害、寝たきりの状態に至る難治性疾患です。一方、働き盛りの40歳代から発症する若年性アルツハイマー病も近年注目され、生活基盤の崩壊、長期介護の必要性から大きな社会問題となっています。治療は対症療法が中心で、根本的治療の開発はたち遅れており完治は望めないのが現状です。

これまでの研究から、アルツハイマー病の患者さまの脳ではベータアミロイドが多量に蓄積していることが分かっていました。さらに培養細胞やマウスによる実験から、アルツハイマー病では毒性の高いベータアミロイド42が過剰に産生されている可能性がしめされ、ベータアミロイドがこの病気の原因であるとする「アミロイド仮説」^{*4}が提唱されていました。しかし、これまでの

技術では、患者さまの生きた神経細胞でこの仮説を証明するのは困難でありました。他方で、京都大学山中伸弥教授ら⁽¹⁾が、開発したiPS細胞の技術は、神経難病の研究に画期的な手法となることが期待されております。しかし、高齢者の疾患であるアルツハイマー病のiPS細胞の樹立、解析には困難が伴い、世界的な研究競争が行われてきました。

2. 主要な研究成果

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、家族性アルツハイマー病患者さま（プレセニン1、2変異⁵）の皮膚の細胞から、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、神経細胞の誘導にはじめて成功いたしました。さらに、患者さま由来の神経細胞では、毒性の高いペーターアミロイド42の産生が通常の2倍に増加していることを確認しました。このことは、アルツハイマー病のメカニズムであるアミロイド仮説を患者さま由来の生きた神経細胞で証明したこととなります。

さらに、同グループでは、アルツハイマー病iPS細胞由来神経細胞をアルツハイマー病治療候補薬で処理をして、毒性の高いペーターアミロイド42の産生が抑えられることを示しました。したがって、本疾患iPS細胞を用いることにより新規認知症治療薬の開発につながるものと考えられます。

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アルツハイマー病患者の数は急速に増加し続けると考えられています。これまでに開発された根本治療薬のほとんどでその有効性が示せず、アルツハイマー病の克服は厳しい状況であります。その原因の一つには、患者さま由来の神経細胞を用いた薬剤の開発、薬効評価ができなかったことにあります。このアルツハイマー病iPS細胞を用いれば、病態の解明、薬剤スクリーニングが可能となり、より信頼性の高い薬剤の開発につながるものと期待されます。

さらに、iPS細胞を利用したアルツハイマー病の画期的な早期診断法や認知症の再生医療にも展開できる可能性があります。

4. 論文名

Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells

（家族性アルツハイマー病のiPS細胞の樹立と解析）

Takuya Yagi, Daisuke Ito, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Yoshihiro Nihei, Takahito Yoshizaki, Shinya Yamanaka, Hideyuki Okano, and Norihiro Suzuki

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、鈴木則宏教授

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/medicine/neurology>

【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:吉野
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail:med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.keio.ac.jp/>

補足、用語の解説

1：研究グループについて

本研究は、鈴木則宏教授の指導の下、岡野栄之教授(生理学)、岡田洋平講師(生理学)、赤松和士講師(生理学)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。また、京都大学 iPS 細胞研究所 山中伸弥教授からは、各種実験試料のご提供と御助言をいただきました。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：アルツハイマー病 (Alzheimer disease)

本疾患は、ドイツの精神医学者 Alois Alzheimer (1864~1915)により 1906 年に初めて報告された神経疾患で、認知症全体の約半分を占めるきわめて頻度の高い神経難病です。現在、我が国の有病率は 65 歳以上の 1~3%といわれています。記憶障害で発症し、見当識障害、実行機能の障害、理解判断力の低下などが出現し、最終的には人格の崩壊、寝たきりとなる進行性の神経変性疾患です。脳内のアセチルコリンが減少するため、抗コリンエステラーゼ剤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。

3：人工多能性幹細胞 (iPS 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です。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：ベータアミロイド、アミロイド仮説

脳の神経細胞で作られるタンパク質(アミロイド前駆体蛋白質)が切断され、その断片の一部がベータアミロイドとなり細胞外に放出されます。このベータアミロイドが過剰になると神経細胞に毒性に働き、認知機能の低下さらには神経細胞の死滅しアルツハイマー病が発病するという考えがアミロイド仮説です。ベータアミロイドには、おもにアミノ酸が 40 と 42 個からなる 2 種類が存在しますが、ベータアミロイド 42 の方が毒性が強いとされ、このたんぱく質を減少させることが根本治療につながると考えられています。

5：プレセニリン 1、2 変異

アルツハイマー病のうち約 2~3%程度が遺伝性であるとされ、家族性アルツハイマー病と呼ばれています。その家族性アルツハイマー病のほとんどが、このプレセニリン 1 もしくは 2 に異常があることがわかっています。プレセニリン 1 と 2 は構造も機能も似ており、ベータアミロイドを作り出す酵素の一部を構成しています。したがって、プレセニリンに対する薬剤の開発は、アルツハイマー病の根本治療につながるとして期待されています。

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.

アルツハイマー病患者由来iPS細胞の作製と解析

