

2012年7月26日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 百寿者 iPS 細胞を樹立 アルツハイマー病、パーキンソン病の発症前診断・予防治療薬の開発に期待 神経難病や老化研究への応用へ道

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、八木拓也助教、伊東大介専任講師）（注1）は、同生理学教室（岡野栄之教授ら）、同老年内科（広瀬信義専任講師ら）と共同で、アルツハイマー病（注2）やパーキンソン病（注3）をはじめとする神経難病や老化研究に取り組んでいます。

アルツハイマー病やパーキンソン病は、いずれも頻度の高い高齢者疾患で根本的治療法のない難治性疾患です。その発症には老化が関与していることはわかっていましたが、正確なメカニズムはいまだ不明です。今回、本研究グループは、生前重篤な疾患がなく極めて健康な老後を過ごされた百寿者（105歳以上の2例（注4））の亡くなられたあとの皮膚の細胞（注5）から、人工多能性幹細胞（iPS細胞）（注6）を作製し、さらにパーキンソン病で脱落するドーパミン細胞への誘導に成功しました。さらにアルツハイマー病、パーキンソン病由来の細胞では百寿者細胞と比較して病気に関連しているアミロイドやシヌクレインの産生を2倍近く産生していることを見出し、高齢発症の神経難病では発生（注7）の初期から病態異常があることが示されました。

これまで、本研究グループを含めいくつかの研究グループで疾患 iPS 細胞（注8）が樹立されていますが、重篤な疾患が否定された基準となる iPS 細胞がありませんでした。本研究により樹立されたこの百寿者 iPS 細胞は理想的な正常 iPS 細胞（スーパーコントロール）となり疾患 iPS 細胞を組み合わせることにより老化研究、疾患研究だけでなく発症前の診断や予防治療薬の開発などに利用可能で、先制医療（注9）への展開に期待されます。

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

### 1. 研究の背景

超高齢化社会に突入した日本では、高齢者（65歳以上）人口は2700万人に達し、4人で1人の高齢者を支えなくてはなりません。25年後には国民全体の約3分の1が高齢者になると予測されている世界一の“高齢者大国”であります。アルツハイマー病やパーキンソン病に代表される神経難病は画期的な治療法・予防法が出現しない限り急速に増加し、2030年には約350万人以上に達すると予測されています。

神経難病のほとんどは、高齢発症で進行性であり生活基盤の崩壊、長期介護の必要性から医療、介護はわが国の重大な課題といえます。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 アミロイド(文献1)が、パーキンソン病患者さまの脳では シヌクレインが多量に蓄積していることが分かっていました。そのメカニズムとして、老化が関与していることは知られておりましたが、従来の技術では患者さまの生きた神経細胞を使って研究することは困難であり、その詳細なメカニズムは不明であります。

他方で、京都大学山中伸弥教授ら(文献2)が、開発したiPS細胞の技術は、神経難病や老化研究に応用可能として大いに期待され、本研究グループが樹立したアルツハイマー病iPS細胞(文献1)をはじめとていくつかのグループで疾患iPS細胞が樹立されています。しかし、重篤な疾患が否定された基準となる正常ヒトiPS細胞の作製には、超高齢者からの細胞の提供を必要としその樹立は困難でありました。

## 2. 主要な研究成果

慶應義塾大学医学部神経内科のチーム(鈴木則宏教授、八木拓也助教、伊東大介専任講師ら)は、同生理学教室(岡野栄之教授ら)、同老年内科(広瀬信義専任講師ら)と共同で、生前重篤な疾患がなく極めて健康な老後を過ごした百寿者(105歳以上の2例)の亡くなられたあとの皮膚から細胞を採取しiPS細胞を作製、神経細胞、さらにはドーパミン細胞の誘導に成功しました。このことは、超高齢者の亡くなられたあとの皮膚からでもiPS細胞を作り出せることを示したとともに、重篤な疾患のない理想的な正常iPS細胞(スーパーコントロール)であると考えられます。

さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病由来の神経細胞は百寿者の神経細胞と比較して、毒性の高い アミロイドや シヌクレインを2倍近く産生していることを見出しました。したがって、高齢発症の神経難病でも発生の極めて初期から、すでに異常たんぱく質が過剰に産生されていると考えられ、先制医療の重要性が示されました。

本研究グループの研究は、百寿者iPS細胞は老化のメカニズムの研究以外に多くの疾患iPS細胞と組み合わせることにより早期診断法や新規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

これまでに開発されたアルツハイマー病をはじめとする神経難病の根本治療薬のほとんどでその有効性が示せずにあります。

本研究により、高齢発症のアルツハイマー病やパーキンソン病では胎生期より異常たんぱく質の蓄積が始まっている可能性が示唆されました。本研究グループが樹立した iPS 細胞は画期的な発症前の診断法や予防治療薬の開発に利用でき、神経難病の先制医療への展開につながるものとして期待されています。

## 4. 論文名

Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research

(百寿者 iPS 細胞の樹立と神経変性疾患研究への展開)

Takuya Yagi, Arifumi Kosakai, Daisuke Ito, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Yoshihiro Nihei, Akira Nabetani, Fuyuki Ishikawa, Yasumichi Arai, Nobuyoshi Hirose, Hideyuki Okano, and Norihiro Suzuki

## 補足、用語の解説

(注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(現所属 総合医科学研究センター、研究所属 生理学)、赤松和土講師(生理学)の協力を受けて、八木拓也助教(神経内科)、小堺有史非常勤講師(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ご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。

(注2) アルツハイマー病 (Alzheimer disease)

本疾患は、ドイツの精神医学者アロイス・アルツハイマー(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。

(注3) パーキンソン病 (Parkinson disease)

本疾患は、英国の医師ジェームズ・パーキンソンにより 1817 年に初めて報告された神経難病で、現在、患者数は全国で 12 万人~15 万人近くにのぼるといわれています。振戦(ふるえ)、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害(倒れやすい)などの症状を特徴とする慢性の進行性の神経変性疾患です。40 歳以下で発症する若年性パーキンソン病の一部は遺伝子の異常が同定されていますが、頻度の多い高齢発症の孤発性(こはつせい: 遺伝性ではない)パーキンソン病はいまだ原因不明であります。脳の黒質での神経伝達物質、ドーパミンが減少するため、ドーパミンの補充やドーパミン受容体の刺激薬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。(参考: 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/089.htm>))

(注4) 百寿者

100 歳を超える高齢者のこと。ここでは、個人を特定できないよう配慮し、具体的な年齢、性別は記載いたしません。

(注5) 皮膚の細胞(線維芽細胞)は、死後も少なくとも 48 時間ほどは生きており、培養、増殖させることができます(文献 3)。

(注6) 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製されました(文献 2)。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 細胞を作製すれば、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。

(注7) 発生

受精卵から成熟した生物(成体)になるまでの過程。

(注8) 疾患 iPS 細胞

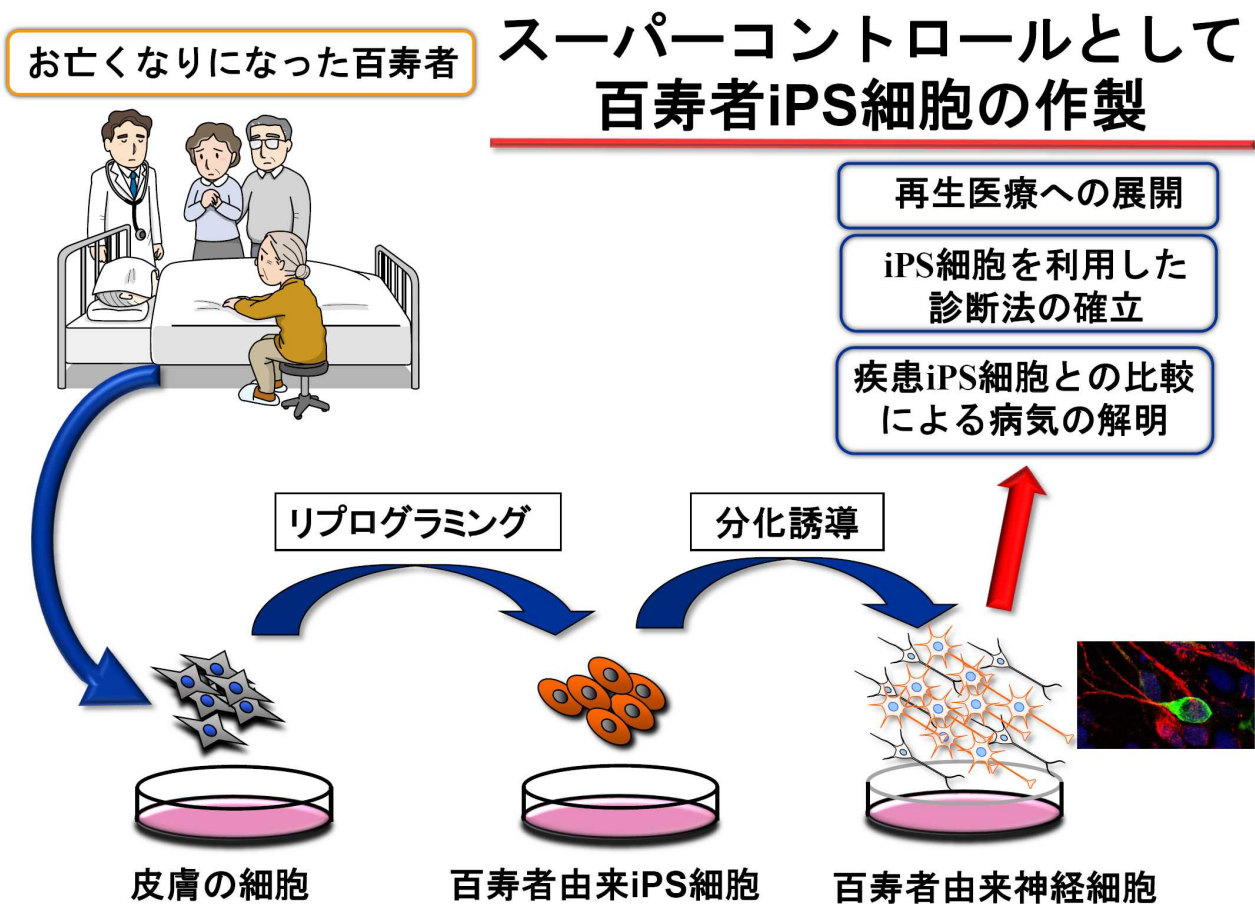
患者さまの細胞より作製した iPS 細胞。疾患の特性を持った細胞であることから、病気のメカニズムの解明や薬の開発に利用できると期待されている。

(注9) 先制医療

難治性の疾患に対して、発症前診断を行い症状や臓器障害が起こる前に治療を開始して発症を防止することを目的とした医療。

## 文献

1. Yagi, T., Ito, D., Okada, Y., Akamatsu, W., Nihei, Y., Yoshizaki, T., Yamanaka, S., Okano, H. and Suzuki, N. (2011) Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells. Hum Mol Genet.
2. 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, 861-872.
3. Meske, V., Albert, F., Wehser, R. and Ohm, T.G. (1999) Culture of autopsy-derived fibroblasts as a tool to study systemic alterations in human neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease--methodological investigations. J Neural Transm, 106, 537-548.



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、文部科学省科学記者会、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  
TEL:03-5363-3788 FAX 03-3353-1271  
E-mail: [d-ito@jk9.so-net.ne.jp](mailto:d-ito@jk9.so-net.ne.jp)  
<http://www.keio-med.jp/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:富田  
〒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](mailto:med-koho@adst.keio.ac.jp)  
<http://www.med.keio.ac.jp/>