



2014年6月14日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

網膜色素変性症 iPS 細胞を樹立、メカニズム解析に成功 ～ 網膜色素変性症の病態解明、新薬開発に期待～

慶應義塾大学医学部眼科学教室の小沢洋子講師、吉田哲訪問助教（網膜細胞生物学研究室）と、生理学教室の岡野栄之教授との共同研究グループ（注1）は、網膜色素変性症（注2）の患者から iPS 細胞を作成し、病態メカニズムを再現することに成功しました。今後の病態解明と新規治療薬の開発につながると期待されます。

網膜色素変性症は、網膜が障害され、最終的に光を感知する網膜視細胞が減少する眼疾患で、夜盲症から始まり視野狭窄、視力低下へと進行する、失明の原因にもなる、国の特定疾患に指定されている難病です。現在のところ決定的な治療法はなく、遮光眼鏡の使用やビタミン A の服用など、対症的な処置を行うにとどまっています。

今回、小沢講師らの研究グループは、視細胞の一種である桿体（かんたい）視細胞に発現しているロドプシン遺伝子に変異を持つ網膜色素変性症の患者の皮膚の細胞から、iPS 細胞（人工多能性幹細胞）（注3）を作成することに成功しました。さらに、この iPS 細胞のロドプシン変異を遺伝子修復した iPS 細胞を作成し、それらの iPS 細胞株から桿体視細胞を分化誘導して両者を比較しました。その結果、ロドプシン変異のある細胞で、細胞死が亢進していたことから、この患者の疾患の原因がロドプシン変異であることが特定されました。これまで、遺伝子異常が病気の原因であるかどうかを確定することはあまりなされてきませんでした。今回の研究成果により、厳密に確定することができました。

また、この細胞死を抑制する薬剤の探索を行ったところ、数種類の薬剤にその作用があることが確認されました。すでに他の疾患で治療薬として使用されているものも含まれており、今後、迅速に治療に使われようになることが期待されます。

本研究成果は、医学雑誌 *Molecular Brain* のオンライン版で6月13日（英国時間）に公開されます。

1. 研究の背景

網膜色素変性症は、日本では4,000人から8,000人に1人の割合で存在するといわれ、国内の失明原因の第3位にランクされている眼疾患です。網膜視細胞や網膜色素上皮細胞に発現する遺伝子の変異が原因で、いずれの場合も最終的に光を感知する視細胞が障害される疾患です。特に、視細胞の一種である桿体視細胞に発現するロドプシン遺伝子については多くの変異が疾患の原因になることが知られています。さらに、その後の解析により、ロドプシンの変異がどのようにして細胞死の原因となるかが調べられ、変異の位置により小胞体ストレス、エンドサイトーシスの異常、過分極など様々な原因が考えられてきましたが、詳細なメカニズムについては不明な点が多く、有効な治療法がないのが現状です。

詳細なメカニズムの解析がなかなか進まない大きな理由の1つは、患者の眼内にある網膜細胞を直接調べられないことでした。これまでに京都大学の山中伸弥教授らが開発した iPS 細胞の技術（文献1）は、網膜細胞のような従来の方法では調べることができない細胞を、患者の皮膚の細胞から作成することを可能にし、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います。網膜色素変性症についても理化学研究所の高橋政代博士がロドプシンをはじめとする様々な遺伝子変異を持つ iPS 細胞を作成し、それぞれの遺伝子変異がどのような細胞死の原因になるか、またその細胞死を抑制する薬剤を解析し、大きな成果をあげています（文献2）。

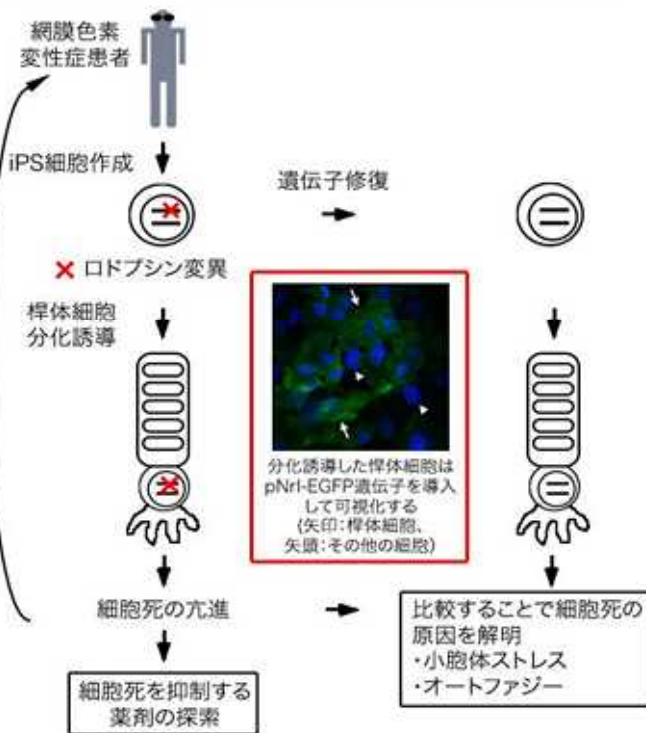
しかし近年、遺伝子工学の発達と共に、患者から作成した iPS 細胞の研究を行う際は、その iPS 細胞と別の iPS 細胞を比較するのではなく、患者から作成した iPS 細胞とその変異を修復した iPS 細胞を比較しようという動きになってきています。別の iPS 細胞との比較は、他人同士を比較するようなものであり、遺伝的背景が大きく異なるため1つの遺伝子変異の違いが観察しにくい一方、遺伝子修復した iPS 細胞との比較であれば遺伝子変異以外の部分は同一であるため、遺伝子変異の違いが明らかとなるからです。今回の研究もこの流れを踏まえて行われました。

2. 主な研究概要と成果

本共同研究グループは、ロドプシン遺伝子座に変異のある網膜色素変性症患者の皮膚の細胞から、山中教授らの方法により皮膚線維芽細胞より iPS 細胞を作成し、網膜の桿体視細胞を誘導することに成功しました。さらにこの iPS 細胞のロドプシン遺伝子変異を、遺伝子組換え技術を利用して修復しました。また、iPS 細胞から分化誘導した桿体視細胞に GFP とよばれる蛍光を発するタンパク質を発現させるシステムを確立することにより、桿体視細胞だけを詳細に解析することを可能にしました（参考図）。

参考図

網膜色素変性症患者由来iPS細胞の作成と解析



これらのシステムを用いて、ロドプシン変異を持つ桿体視細胞と持たないものを比較したところ、ロドプシン変異がある方の細胞でアポトーシスとよばれる細胞死が亢進していることが分かりました。このことから、この患者の疾患は、ロドプシン変異が原因であることが明らかとなりました。さらに、この原因を調べたところ、これまで言われていた細胞死の原因である小胞体ストレス以外に、オートファジーとよばれる別の機構が関連していることを発見しました。そこで、桿体視細胞の細胞死を抑制するために、小胞体ストレスやオートファジーに関与する薬剤を添加したところ、ラパマイシンという薬剤が効果的に細胞死を抑制することがわかりました。ラパマイシンは、すでに他の疾患の薬剤として使用されていて、人に対する毒性が少ないことがわかっており、今後、人の網膜色素変性症に効果的であることが検証されれば治療薬として認可される期間が短くて済み、迅速に治療に生かせることが期待されます。

3. 今後の展望

わが国において網膜色素変性症は、緑内障、糖尿病網膜症とともに高齢者失明原因の上位を占め、今後の高齢化社会においてはさらなる増大が予想されています。これまでこの疾患には有効な治療法がなく、認可を受けた進行を止める治療法はありませんでしたが、本研究のように iPS 細胞を用いて疾患の原因を解析したり、薬剤を探索したりすることが可能になりました。本研究では、患者由来 iPS 細胞の遺伝子変異の修復、観察したい細胞に GFP を発現させるシステムを組み合わせることにより成果を挙げることができましたが、この方法は iPS 細胞を用いた他の疾患研究に応用することが可能です。このような研究の増加により、高齢化を迎える日本社会全体で QOV (クオリティ・オブ・ビジョン；視機能の質) を向上させるだけでなく、QOL (クオリティ・オブ・ライフ) を向上させることにつながると期待されます。

4. 特記事項

本研究は、文部科学省 科学技術試験研究委託事業 再生医療の実現化プロジェクト「再生医療の実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点」および「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」、科学研究費助成事業などの助成によって行われました。

5. 論文について

タイトル (和訳): Use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutation and explore treatments for retinitis pigmentosa (iPS 細胞を用いた網膜色素変性症の疾患原因となる遺伝子変異の解析と、病状の進行を抑制する薬剤の探索)

著者: 吉田哲、小沢洋子、鈴木啓一郎、結城賢弥、大中学、赤松和土、松崎有未、榛村重人、三谷幸之介、坪田一男、岡野栄之

【補足、用語解説】

注1: 研究グループについて

本研究は、岡野栄之教授、小沢洋子講師の指導の下、三谷幸之介教授(埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子治療部門)の協力を受けて、吉田哲研究員が中心となって行われた。眼科学教室の坪田一男教授、榛村重人准教授の支援を受けた。

注2: 網膜色素変性症 (retinitis pigmentosa)

網膜を構成する視細胞もしくは網膜色素上皮細胞の遺伝子異常により、最終的に視細胞が障害される、遺伝性、進行性の病気。視細胞は、目に入ってきた光に最初に反応して光の刺激を神経の刺激、すなわち電気信号に変える働きを担当している。視細胞には大きく分けて2種類の細胞があり、ひとつは網膜の中心部以外に多く分布している桿体視細胞で、主に暗いところでの物の見え方や視野の広さに関係した働きをしている。もう一つは錐体視細胞で、網膜の中心部である黄斑とよばれる部分に分布して、主に中心視力や色覚などに関係している。網膜色素変性症では、主に桿体視細胞が障害されることが多いため、暗いところで物が見えにくくなったり(夜盲)、視野が狭くなったりする(視野狭窄)のような症状が最初に起きる。病気の進行とともに視力が低下する。

注3: iPS細胞(人工多能性胚性幹細胞)(Induced pluripotent stem cell: iPS cell)

2006年に京都大学の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た細胞(文献1)で、ES細胞(胚性幹細胞)と同様に体を構成するすべての組織や臓器に分化できる能力(多能性: pluripotency)を持っている。この細胞は、皮膚組織などの体細胞に山中因子とよばれる Oct4, Sox2, Klf4, c-myc とよばれる4つの転写因子を導入することで作成される。本研究のように患者由来の細胞からiPS細胞を作成し、目的の細胞に分化させることで、これまで技術的に不可能であった体内の組織(例えば神経細胞)における病態を再現できる。また、拒絶反応のない移植細胞として利用することもでき、再生医療の分野では大きく注目されている。

【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, 861-872.

(2) Jin, Z.B., Okamoto, S., Osakada, F., Homma, K., Assawachananont, J., Hirami, Y., Iwata, T. and Takahashi, M. (2011) Modeling retinal degeneration using patient-specific induced pluripotent stem cells. *PLoS One*, 6, e17084.

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
岡野 栄之(おかの ひでゆき) 教授
TEL: 03-5363-3747 FAX: 03-3357-5445
E-mail: hidokano@a2.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: 富田、齋藤
〒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/>