



2015年6月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 遺伝性パーキンソン病患者由来の iPS 細胞を樹立し

### 脳内における新たな病態の解明および再現に成功

#### - パーキンソン病発症メカニズムの解明、新薬開発に期待 -

慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）、北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設細胞デザイン研究開発センター（太田悦朗講師（慶應義塾大学医学部共同研究員）、小幡文弥教授）の共同研究グループ（注1）は、遺伝性パーキンソン病（注2）患者由来の iPS 細胞を初めて樹立し、分化誘導した神経細胞を用いてパーキンソン患者の脳内における病態を再現し、ドーパミン放出（注3）異常やリン酸化タウ（注4）の増加などのパーキンソン病の発症メカニズムの一端を解明しました。

本研究グループは、全患者の10%を占める遺伝によって発症する遺伝性パーキンソン病患者の発症メカニズムの解明を目指して、Leucine-Rich Repeat Kinase 2（LRRK2）遺伝子（注5）に変異を有する優性遺伝性パーキンソン病家系内の患者2名から iPS 細胞を樹立し、これらの iPS 細胞から神経細胞のもととなる神経幹細胞を作製後、分化誘導した神経細胞について機能解析を行いました。その結果、iPS 細胞から誘導した患者の神経細胞群では、健常者の神経細胞群に比べ、酸化ストレスに対する脆弱性があること、ドーパミンの放出異常があること、細胞内の AKT/GSK-3 シグナル伝達経路の異常によってリン酸化タウが増加することが明らかになりました。また、iPS 細胞を樹立したうちの1名の患者の死後脳を調べたところ、GSK-3 活性化によるリン酸化タウの増加、そしてそれが脳内に沈着して引き起こされる神経原線維変化（注6）を確認しました。今後、本研究成果を応用し、遺伝性だけでなく突発的に発症する孤発性も含めたパーキンソン病の病態解明や治療のための新薬開発が期待されます。

本研究成果は、2015年6月8日（英国時間）に医学雑誌「Human Molecular Genetics」オンライン版で公開されました。

#### 1. 研究の背景

パーキンソン病患者の90%は突発的に発症する孤発性パーキンソン病で、発症には環境要因や他の要因が複雑に関係しているため原因解明が困難です。しかし残りの10%の患者は、遺伝的要因が発症に関係することが分かっており、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子を解析することによって、パーキンソン病の発症メカニズムの一因が明らかになりつつあります。

その中でも優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子 LRRK2 に変異を持つ患者は、臨床症状や発症年齢だけでなく、治療薬であるレボドパに対する反応性においても孤発性パーキンソン病と類似した特徴を示します。さらに LRRK2 遺伝子の変異は、多数の優性遺伝性パーキンソン病患者だけでなく、一部の孤発性パーキンソン病患者からも報告されており、LRRK2 遺伝子の変異が引き起こすパーキンソン病の発症メカニズムは孤発性パーキンソン病の病態解明にもつながる可能性があります。これまでに、ヒトの変異 LRRK2 遺伝子を導入させた遺伝子改変動物を用いて、LRRK2 遺伝子の変異が引き起こすパーキンソン病の病態解析が行われていますが、実際の患者の症状を完全には再現できていません。しかし、2006年に京都大学の山中伸弥教授らが開発した iPS 細胞の技術は、患者の皮膚細胞から、こ

れまで手に入れることが困難であった神経系の細胞を作製することを可能にしました。近年、海外より G2019S 変異 LRRK2 または R1441C 変異 LRRK2 を持つパーキンソン病患者から樹立した iPS 細胞について報告されていますが、iPS 細胞の元となる細胞を提供した患者の死後脳における病理所見がないため、脳内での病態を完全に再現できているかどうかの検証は不明でした。本研究では、患者の脳内における病態を再現できるパーキンソン病病態モデルの確立を目指し、I2020T 変異 LRRK2 を持つパーキンソン病患者の iPS 細胞を初めて樹立し、その病態を解析するとともに、同一患者の死後脳について解析を行いました。

## 2. 研究の概要と成果

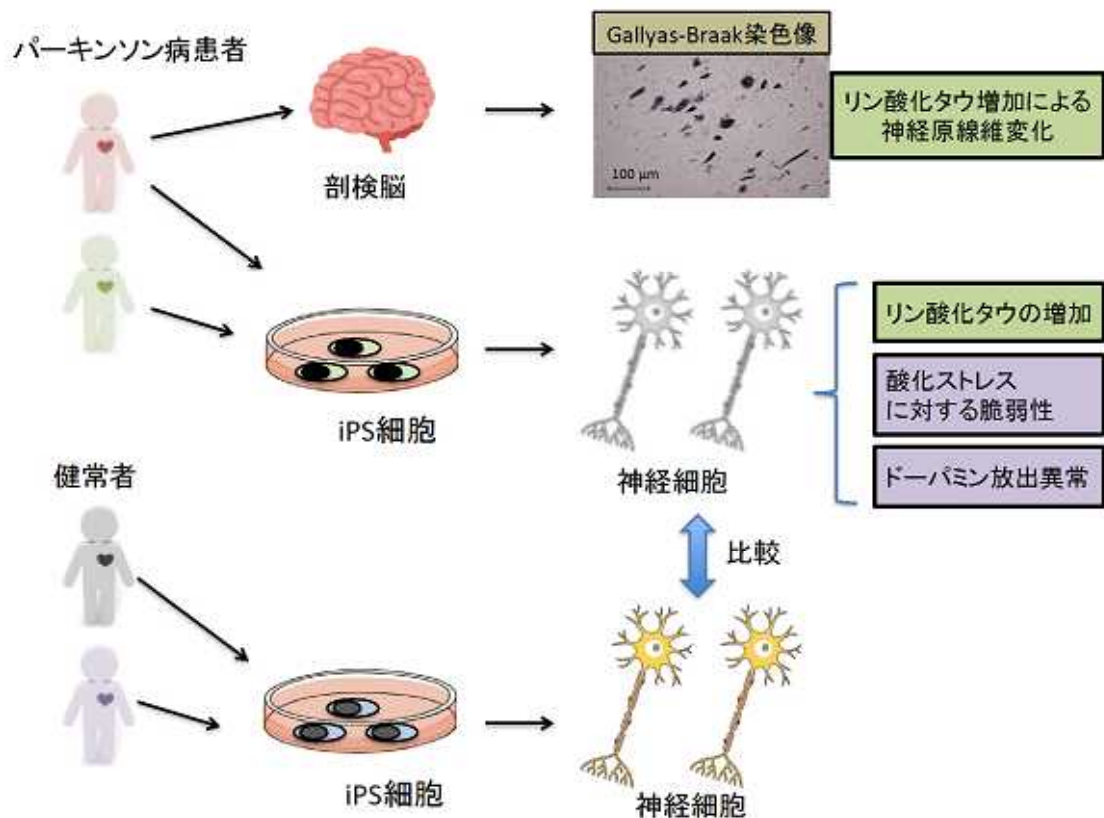
本研究グループは、I2020T 変異 LRRK2 を持つ優性遺伝性パーキンソン病家系内のパーキンソン病患者 2 名に皮膚の細胞を提供してもらい、iPS 細胞の樹立を行いました。そして、それぞれの患者について 2 種類の iPS 細胞を樹立し、神経幹細胞を作製後、分化誘導した神経細胞について機能解析を行いました。その結果、iPS 細胞から誘導した患者 2 名の神経細胞群では、健常者 2 名の神経細胞群に比べ、酸化ストレスに対する脆弱性があること、ドーパミンの放出異常があること、細胞内の AKT/GSK-3 シグナル伝達経路の異常によってリン酸化タウが増加することが新たに明らかになりました。また、iPS 細胞を樹立した 1 名の患者の死後脳について調べたところ、GSK-3 活性化によるリン酸化タウの増加、そしてそれが脳内に沈着して引き起こされる神経原線維変化を確認しました。これらの成果から、iPS 細胞から誘導した神経細胞が、患者の脳内における病態を再現でき、そのメカニズムの一端の解明につながりました（参考図）。今後、この患者由来の iPS 細胞を用いることで遺伝性だけでなく孤発性も含めたパーキンソン病の病態解明や治療のための新薬開発が期待されま

## 3. 研究の意義・今後の展開

パーキンソン病患者由来の iPS 細胞を用いた研究は、患者の脳内における神経細胞がどのように傷害を受けて変性していくのか、またそれに伴う形態変化を捉えることができるため、パーキンソン病の病態解明や治療に向けた薬剤スクリーニングへの応用につながります。今回の研究成果は、I2020T 変異 LRRK2 を持つ iPS 細胞を初めて樹立し、患者の脳内神経細胞における病態を再現できたため、パーキンソン病におけるさらなる病態解明や創薬研究の展開につながると期待されます。

## 4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生医療実現拠点ネットワークプログラム（疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究）「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」、厚生労働省・厚生労働科学研究費補助金、公益財団法人ブレインサイエンス振興財団、北里大学学術奨励研究資金助成、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」、JSPS 科研費 26117001 などの助成によって行われました。



**参考図・本研究の概要**

**パーキンソン病患者の iPS 細胞から分化誘導した神経細胞は、酸化ストレスに対する脆弱性とドーパミン放出異常を示し、患者の脳内で認められたリン酸化タウの増加を再現することができた。**

**5. 論文について**

タイトル (和訳): “ I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagamihara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 signaling pathway ”

( I2020T 変異 LRRK2 をもつ相模原家系内パーキンソン病患者 iPS 細胞に由来した神経細胞は AKT/GSK-3 シグナル伝達経路を介したリン酸化タウの増加を示す )

著者名 : 太田悦朗、仁平友子、内野彰子、今泉陽一、岡田洋平、赤松和土、高橋加代子、早川英規、永井真貴子、大山学、梁正淵、荻野美恵子、村山繁雄、高島明彦、西山和利、水野美邦、望月秀樹、小幡文弥、岡野栄之

掲載誌 : 「Human Molecular Genetics」オンライン版

**【用語解説】**

(注1) 研究グループについて

本研究は、岡野栄之教授の指導の下、小幡文弥教授 (北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設細胞デザイン研究開発センター) と望月秀樹教授 (大阪大学医学部神経内科学) の協力を受けて、太田悦朗講師 (北里大学医療衛生学部再生医療・細胞デザイン研究施設細胞デザイン研究開発センター、慶應義塾大学医学部共同研究員) が中心となって行われました。

(注2) パーキンソン病

1817 年にイギリスのジェームズ・パーキンソンにより初めて報告された神経変性疾患です。日本で

の有病率は 1000 人に約 1 人で、現在患者は全国に 14 万人といわれています。好発年齢が 50～60 歳代であり、アルツハイマー病を含む認知症に次ぎ患者数が多い神経変性疾患です。パーキンソン病患者は、中脳黒質のドーパミンを産生する神経細胞の脱落によって運動障害（安静時振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害）や自律神経障害が引き起こされます。この原因は脳内の神経伝達物質であるドーパミンを産生する神経細胞の減少によって引き起こされると考えられ、レボドパなどの内服治療薬によりドーパミンを補うことで症状を緩和することができます。また近年では、脳深部刺激治療も行われていますが、いずれもが対症療法であり、病気そのものに対する根本治療法はありません。遺伝性パーキンソン病には優性遺伝性と劣性遺伝性があり、優性遺伝性は両親のどちらかに遺伝子異常を有している場合に遺伝して発症する形式で、劣性遺伝性は両親とも遺伝子異常を有している場合に遺伝して発症する形式です。

#### （注 3）ドーパミン放出

ドーパミンは、脳や脊髄などの中枢神経系の神経伝達物質で、運動調節やホルモン調節、さらに学習記憶、注意などの認知機能に関係しています。神経細胞から放出されたドーパミンは、別の神経細胞のドーパミン受容体に結合し、これらの生理的機能を調節しています。

#### （注 4）タウ

タウは神経軸索内の分子量約 5 万の微小管結合タンパク質であり、微小管の重合を促進したり安定化したりします。微小管は細胞骨格を形成しており、細胞内のタンパク質の輸送やミトコンドリアなどの細胞内小器官輸送のレールとして機能しています。現在、タウの過剰なリン酸化が様々な神経変性疾患に関与していると考えられています。

#### （注 5）Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) 遺伝子

LRRK2 は優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子の一つです。LRRK2 発見の発端は、北里大学病院神経内科が長年にわたり追跡してきた日本の優性遺伝性パーキンソン病家系(相模原家系)でした。2002 年に、この家系内のパーキンソン病患者でみられる優性遺伝性パーキンソン病が PARK8 として国際登録された後、ドイツやアメリカ、スペインにおいて PARK8 患者が多数報告され、2004 年には PARK8 の原因遺伝子として LRRK2 が同定されました。そして、相模原家系内のパーキンソン病患者の発症原因は、LRRK2 の I2020T 変異に起因することが明らかになりました。これまでに LRRK2 変異は、多くの遺伝性パーキンソン病患者から見つかри、44 種類以上報告されています。

#### （注 6）神経原線維変化

神経原線維変化は過剰にリン酸化されたタウが神経細胞内に蓄積して線維化したものです。主にアルツハイマー病や進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、家族性前頭側頭痴呆認知症などでみられますが、加齢に伴っても出現してきます。また、神経原線維変化が観察される脳内の部位では、神経細胞の脱落が同時に認められることから、神経原線維変化は神経変性を示す特徴的な病理所見と考えられています。

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 生理学教室  
岡野 栄之 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:吉岡、三船  
〒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.med.keio.ac.jp/>