



2015年11月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

ES/iPS細胞から神経細胞を「作り分ける」新技術を開発

- iPS細胞による神経難病研究の精度の向上 -

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授・今泉研人（医学部学生（5年））、順天堂大学大学院医学研究科ゲノム・再生医療センターの赤松和土特任教授らの共同研究グループは、ヒトES/iPS細胞（注1）から脳・脊髄にある任意の神経細胞を作製することができる新たな技術を開発しました。

さらにこの技術を用いて、アルツハイマー病（注2）と筋萎縮性側索硬化症（ALS; 注3）において脳・脊髄の特定の部位の神経細胞で生じる症状を、患者iPS細胞から作製した神経細胞で再現することに成功しました。

近年、ヒトiPS細胞を用いたアルツハイマー病やALSなどの神経難病の新たな治療法開発が試みられていますが、多くの神経難病は脳・脊髄の特定の部位のみが障害され、他の部位では症状が再現されにくいため、ヒトiPS細胞を用いた研究では病変となる部位の細胞を効率よく作製する技術が必要でした。しかし、これまでに用いられてきた作製方法は脳の部位ごとにさまざまであり、異なる部位での症状の比較などが難しいのが現状でした。

本研究の応用によって、神経難病の症状をより正確に試験管内で再現することが可能になり、これまで困難であった神経難病のiPS細胞を用いた研究の精度が大きく向上し、新たな診断・治療方法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2015年11月5日（米国東部時間）に「Stem Cell Reports」オンライン版に公開されます。

1. 研究の背景

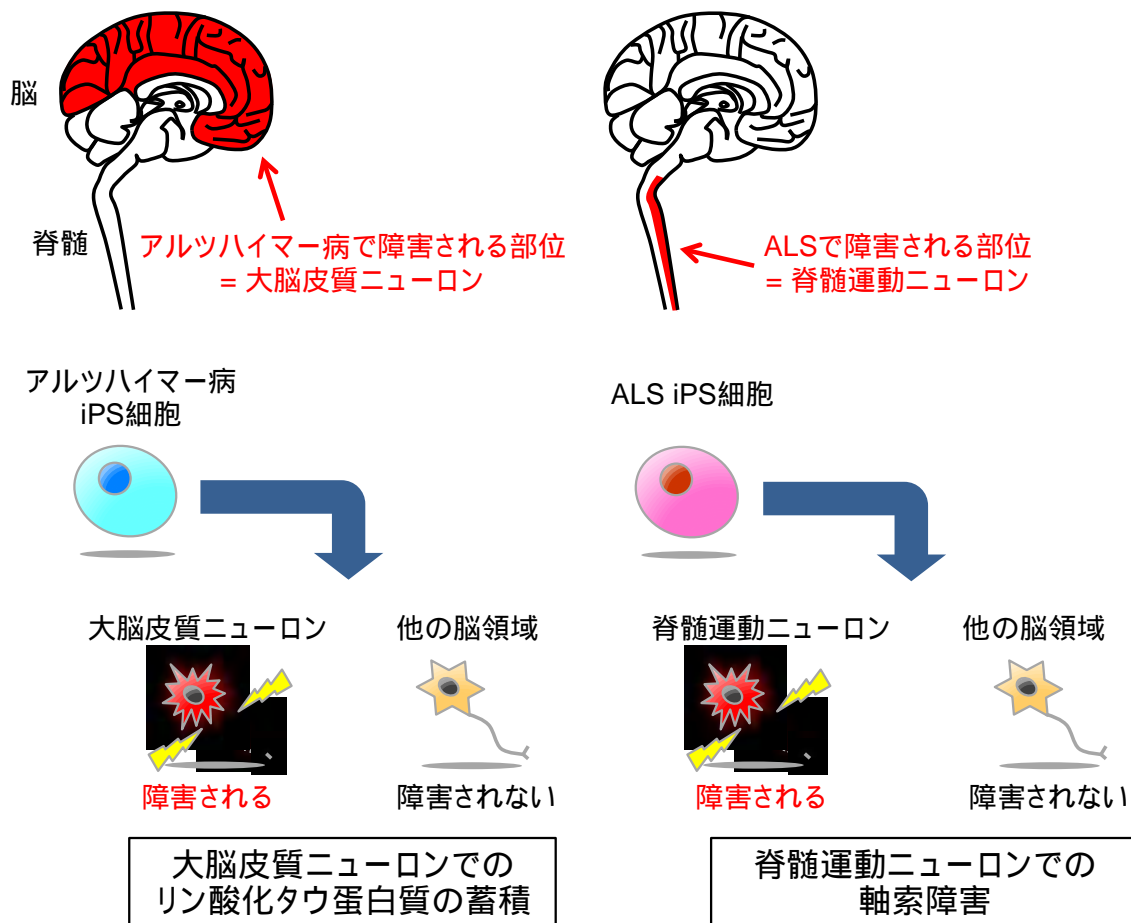
多くの神経疾患は、脳・脊髄の特定の領域が障害されます。例えば、アルツハイマー病では大脳皮質ニューロンが、ALSでは脊髄運動ニューロンが障害されることが知られています。ヒトES/iPS細胞を用いてこれらの疾患を研究するためには、病変となる部位の神経細胞を選択的に作製する技術が必要です。いくつかの限定された部位の神経細胞を作製する手法は報告されていますが、ヒトES/iPS細胞から任意の部位を自在に作り分ける手法は開発されていませんでした。さらに、今まで報告されている選択的に神経細胞を作製する方法は、それぞれが全く異なる手法を用いているために、異なる部位での症状を比較する研究は困難でした。本研究グループは神経発生学の知見をiPS細胞技術に応用することで、この問題の克服を目指しました。

2. 主要な研究成果

神経系の発生過程において、神経管（注4）は前後軸・背腹軸に沿って小さな領域に細分化されま

す。この領域化は、ウィント（Wnt）、レチノイン酸（RA）、ソニックヘッジホッグ（Shh）の3つのシグナルの勾配によって決定されることが知られています。本研究グループは、ES/iPS細胞から神経細胞を作製する過程で、Wnt、RA、Shhシグナルを調節する薬剤の濃度を変化させるだけで、共通の作製法を用いて前脳から脊髄に至るあらゆる脳領域を作り分けることに成功しました。この技術を利用して、アルツハイマー病とALSの患者から樹立したiPS細胞からさまざまな脳領域の神経細胞を作製し

比較しました。アルツハイマー病患者由来iPS細胞から作製した神経細胞では、大脳皮質ニューロンでリン酸化タウ蛋白質の蓄積が見られました。ALS患者由来iPS細胞から作製した神経細胞では、脊髄運動ニューロンの軸索障害が見られました。実際の患者の症状と一致する脳領域でのみ異常が検出されたことから、この脳領域をコントロールして神経細胞を作り分ける新技術は、特定の部位で生じる神経疾患の症状を効率的に再現する新たな研究手法として期待されます。



[図1] 本研究成果の概略

3. 今後の展望

神経難病のうち、特定の脳領域で起きる疾患に関しては、本研究の応用によって症状をより正確に試験管内で再現することが可能になります。また、iPS細胞から脳の各部位への共通した作製方法が存在しなかったためにこれまで研究が難しかった脳の複数の領域にまたがる神経難病では、iPS細胞を用いた研究の精度が大きく向上し、新たな診断・治療方法の開発に貢献することが期待されます。

また、さまざまな神経疾患の症状がなぜ特定の脳領域のみで起こるのかは、未だにほとんど解明されていません。本研究の技術によって、このような研究が大きく進むことが期待されます。

4. 特記事項

本研究は、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）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」、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）/AMED 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」国立大学法人京都大学再委託費、MEXT/JSPS 科研費 26117007 および坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金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）：“Controlling regional identity of hPSC-derived neurons to uncover neuronal subtype specificity of neurological disease phenotypes”

（ヒトPSC由来神経細胞の領域特異性を制御することで、神経疾患症状の細胞特異性を明らかにする）

著者名：今泉研人、曽根岳史、井端啓二、藤森康希、柚崎通介、赤松和土、岡野栄之

掲載誌：「Stem Cell Reports」オンライン版

【補足、用語の解説】

（注1）ES細胞（胚性幹細胞）/ iPS細胞（人工多能性幹細胞）

ES細胞（胚性幹細胞）は初期胚から樹立される培養細胞で、体を構成する全ての組織や臓器に分化できる能力（多能性）を持ちます。iPS細胞（人工多能性幹細胞）は、皮膚組織などの体細胞に遺伝子を導入し作製される、ES細胞と同様の性質を持つ細胞で、京都大学の山中伸弥教授らによって世界で初めて作製されました。これらの細胞は、神経細胞のようなヒトの細胞を用いた研究が困難であった分野に、新たな研究手法を生み出しました。また、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ます。

（注2）アルツハイマー病

1906年にドイツのアロイス・アルツハイマーによって初めて報告された認知症です。認知症の中で最も患者数が多く、主に60歳以降で発症します。記憶障害、見当識障害などの症状を示します。脳内にアミロイド とリン酸化タウという異常蛋白質が蓄積することが特徴として知られています。治療薬としていくつかの薬剤が開発されていますが、いずれも対症療法であり、根治療法はありません。

（注3）筋萎縮性側索硬化症（ALS）

運動ニューロンが選択的に障害される神経変性疾患で、主に50歳以降で発症します。筋萎縮、筋力低下、運動障害などの症状を示します。進行が早く、発症から死亡までの期間は約3.5年です。現在のところ根治療法は開発されていません。

（注4）神経管

受精卵からヒトの体が形成される過程で、脳・脊髄は神経管と呼ばれる一本の管から発生します。初めは一樣な構造を示しますが、次第に細かい領域に区分されていき、脳・脊髄として機能するための複雑な構造に発達します。

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、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 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: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/>