

## 医療・健康

### ヒトiPS 細胞の高効率な神経分化誘導方法の開発と パーキンソン病iPS細胞バンクの構築へ ～パーキンソン病の病態研究・再生医療を促進～

#### 概要

順天堂大学医学部脳神経内科の服部信孝教授、およびゲノム・再生医療センターの赤松和土特任教授と、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授は共同して、神経系に分化しにくいことが知られているヒト末梢血から作製したiPS細胞を効率的に神経幹細胞(\*1)に誘導する技術を開発しました。また、末梢血由来iPS細胞でも皮膚線維芽細胞由来iPS細胞と同じようにパーキンソン病の病態を再現できることを示し、本研究成果を国際幹細胞学会の学会誌であるStem Cell Reports誌に発表しました。今後、この方法を用いて順天堂医院に通院する数千人のパーキンソン病の患者さんから、世界に例の無い規模のパーキンソン病iPS細胞バンク(数千例以上)を構築し、順天堂大学と慶應義塾大学はiPS細胞を用いたパーキンソン病の病態研究・再生医療を連携して促進していくことで合意しました。

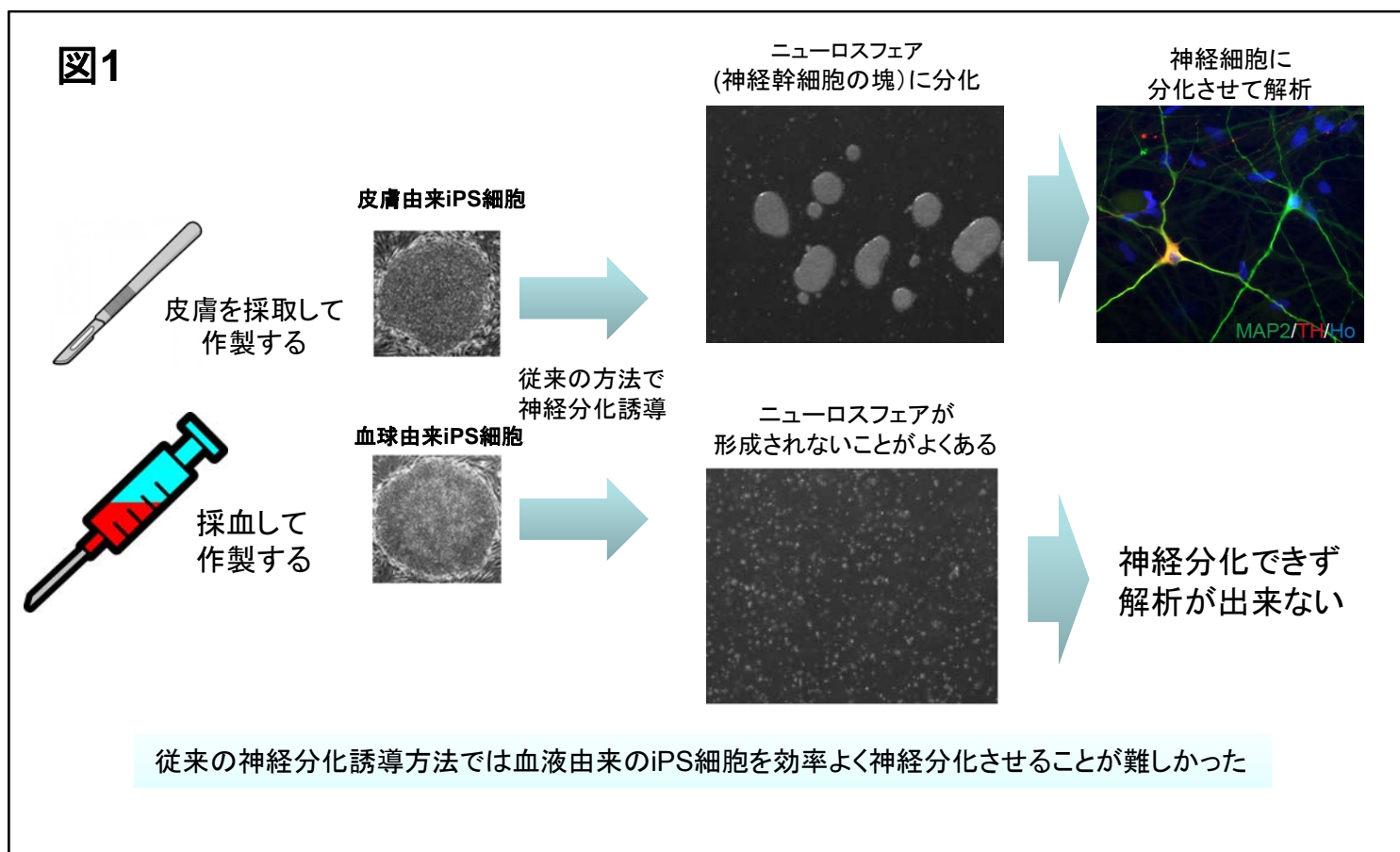
#### 本研究成果・発表のポイント

- ヒト末梢血から作製したiPS細胞を効率的に神経幹細胞に誘導する技術を開発し、神経難病を解析する病態モデルを構築することに成功しました。(Stem Cell Reports誌に論文発表)
- この方法を用いることで、順天堂医院に通院するパーキンソン病患者さん(数千人以上)の血液から樹立したiPS細胞を病態解明に利用することが可能になります。
- 順天堂大学内で順次患者さんから検体(血液)を採取し、世界に例の無い規模のパーキンソン病iPS細胞バンク(数千例以上)を構築していきます。
- 順天堂大学と慶應義塾大学とは、これらの技術・研究材料を用いてiPS細胞を用いたパーキンソン病の病態研究・再生医療を促進し連携していきます。

## 背景

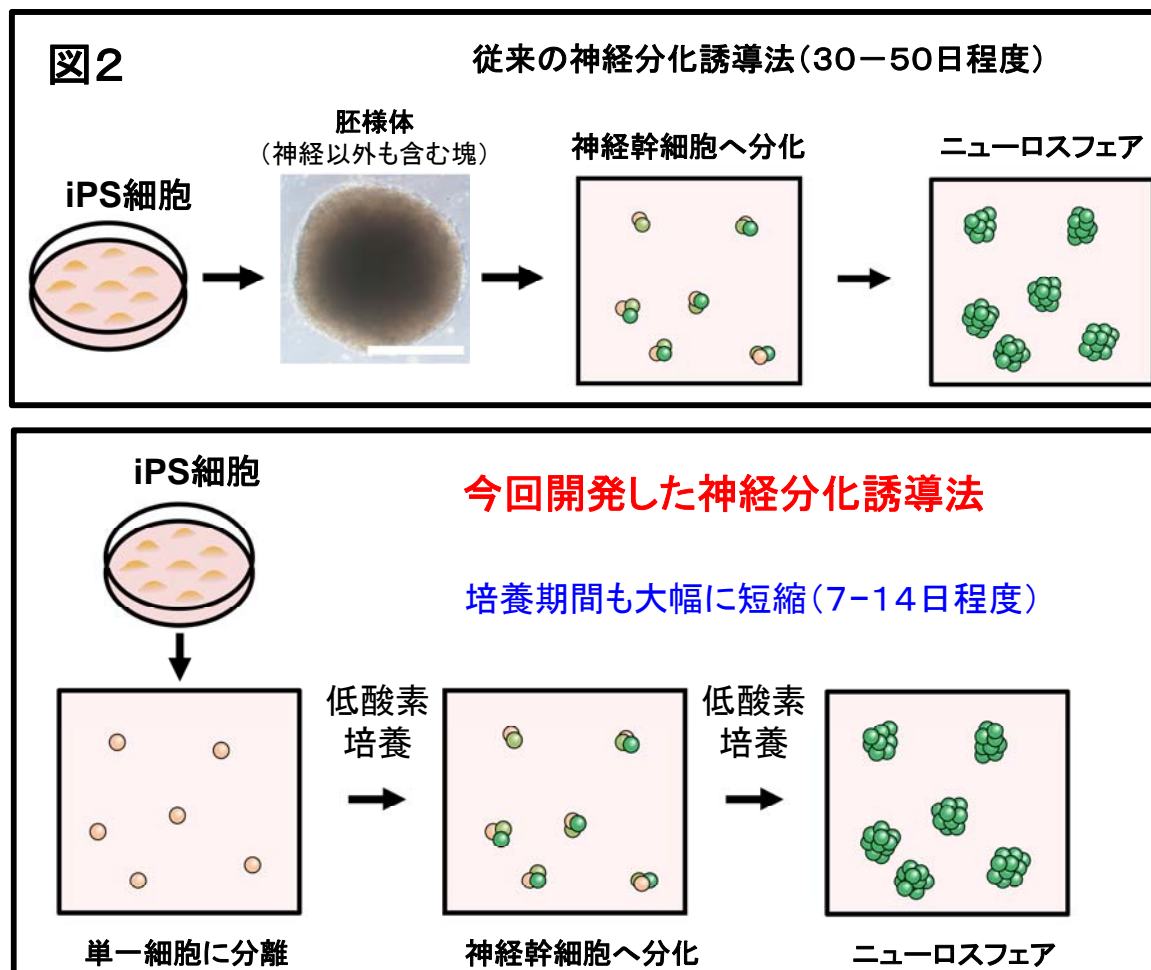
順天堂大学医学部脳神経内科の服部信孝教授と、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授らは共同で、2012年に日本国内の研究施設では初めてパーキンソン病患者さんからiPS細胞を作製し、病態メカニズムを再現することに成功しています。しかし、それらのiPS細胞は、皮膚の組織をメスで切り取る皮膚生検によって採取し、線維芽細胞を樹立して作製したものでした。このことが、ご協力いただく患者さんの苦痛と負担が非常に大きくなり、研究の大規模化を妨げていました。

近年、血液の細胞からもiPS細胞が樹立出来ることがわかってきましたが、iPS細胞は元の細胞の性質を反映しやすいことがあり、血液由来のヒトiPS細胞は、特に神経系に分化しにくいことも大きな問題でした(図1)。この問題のために、血液から樹立したiPS細胞は従来の皮膚生検で樹立したiPS細胞と比べると効率よく神経系に分化せず、患者さんからいただいた貴重な検体を有効に活用できないおそれがありました。このため、由来細胞の違いに左右されない神経分化誘導法の開発が求められていました。



## 内容

今回、順天堂大学医学部脳神経内科、ゲノム・再生医療センターと、慶應義塾大学医学部生理学教室は共同して、複数(神経疾患の無い遺伝性パーキンソン病患者さん)の方から、皮膚線維芽細胞由来と末梢血由来の両方のiPS細胞を樹立しました。これらの由来の異なる細胞を比較しながら、血液由来のiPS細胞が神経系細胞へ効率よく分化する誘導方法の最適化を目指しました。まず、これらの細胞を詳細に解析したところ、同じ人から作製したiPS細胞であっても、末梢血由来iPS細胞は皮膚線維芽細胞由来iPS細胞と比べて遺伝子発現パターン及びゲノムのメチル化パターンが異なるとともに、神経系への分化抵抗性を示すことを明らかにしました。さらに、この分化抵抗性の問題を解決するために、培養中の酸素濃度を低くすることで、未分化iPS細胞を強制的に神経系に分化する環境を作り出し、末梢血由来iPS細胞が皮膚線維芽細胞由来iPS細胞と同じように神経系へ分化する培養方法(図2)を確立しました。この方法で遺伝性パーキンソン病患者さんの末梢血由来iPS細胞を分化させても、私たち研究グループが同じ患者さんの皮膚線維芽細胞由来iPS細胞を用いて以前報告したミトコンドリアの機能異常を再現することができました。



## 本研究結果の意義

今回の研究によって、神経系に分化しにくいことが大きな問題であった末梢血由来iPS細胞を効率よく神経系の細胞に分化させることが可能になりました。適切な誘導方法を用いれば、患者さんに負担の大きい皮膚生検をせずに、通常の血液検査程度の量の血液から樹立したiPS細胞でも、神経難病研究を効率よく進めることができることが明らかになりました。このことで、これまでわからなかった神経難病の詳しい原因の解明や、新たな治療法・医薬品の開発などにつながることを期待されます。

## 今後の展開

順天堂医院脳神経内科には、国内の医療機関としては最大規模数のパーキンソン病患者さんが通院しています。パーキンソン病の基礎研究でも、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子を複数同定するなど、世界をリードする研究成果を発表してきました。今回の慶應義塾大学との共同研究成果によって、血液由来のiPS細胞をパーキンソン病の研究に用いることが可能であることが示され、従来の皮膚生検と比較するとはるかに簡便に、ご協力いただく患者さんの負担が殆ど無くiPS細胞を樹立することが出来ます。その結果としてより多くのパーキンソン病患者さんに研究のご協力を頂くことが可能になりました。

2014年順天堂大学に開設されたゲノム・再生医療センターへ、赤松和土特任教授が慶應義塾大学から着任しました。赤松特任教授は、慶應義塾大学で岡野栄之教授が代表を務める文部科学省(現在は国立研究開発法人日本医療研究開発機構に移管)「疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究」における解析の基盤技術開発の中心となってきた研究者であり、順天堂大学では文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・厚生労働省(現在は国立研究開発法人日本医療研究開発機構に移管)再生医療実用化研究事業の支援を受け、患者検体からiPS細胞を樹立し解析できるシステムを確立しています。

順天堂大学脳神経内科では、すでに約120名の孤発性パーキンソン病患者さんから血液を提供していただき、順次iPS細胞を樹立できる準備を進めています。最終的には、数千例規模のパーキンソン病iPS細胞を樹立し、世界的にも例が無いパーキンソン病iPS細胞バンクを構築することで、慶應義塾大学医学部生理学教室と連携して、パーキンソン病の病態研究をさらに加速していこうと考えています。

一方、慶應義塾大学の岡野栄之教授のグループは、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの「疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A)」として脊髄損傷に対するiPS細胞を用いた臨床研究を数年以内の実現させようとしています。順天堂大学では、パーキンソン病研究に関する慶應義塾大学との連携の中で、中枢神経系の再生医療で世界的に先行する岡野栄之教授らのiPS細胞を用いた細胞移植治療の知見を共有し、将来的にiPS細胞を用いたパーキンソン病の再生医療を実現するための体制を、ゲノム・再生医療センターおよび近日中に設置予定の難病治療センター(仮称)内に整備していきます。

## 用語解説

\*1 **神経幹細胞**: 未分化な状態を保ったまま増殖し継代することができる‘自己複製能’と、中枢神経系を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの3種類の細胞に分化することができる‘多分化能’を併せ持つ細胞。

## 原著論文

雑誌名: Stem Cell Reports

2016年2月18日午後0時(米国東部時間)にオンライン掲載 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.01.010>)  
(日本時間2016年2月19日午前2時)

タイトル: Functional neurons generated from T cell-derived iPSCs for neurological disease modeling

著者名: 松本拓也、藤森康希、野田-安藤友子、安藤崇之、葛巻直子、豊島学、多田敬典、今泉研人、石川充、山口亮、磯田美帆、周智、佐藤栄人、小林哲郎、大高真奈美、西村健、黒澤尋、吉川武男、高橋琢哉、中西真人、大山学、服部信孝、赤松和土\*、岡野栄之\*( \* 責任著者)

## 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)および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」、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によりサポートされたものです。

順天堂大学におけるパーキンソン病iPS細胞の作製・細胞バンク設置は、文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(研究代表:新井一)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)再生医療実用化研究事業(研究代表:服部信孝)によりサポートされています。

慶應義塾大学との現在進行中・今後の共同研究に関してはJSTおよび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」による慶應義塾大学拠点からの間接的な支援を受けるほか、AMED難治性疾患実用化研究事業の研究開発課題「オートファジー促進によるミトコンドリアクリアランス上昇を薬理作用とする新たなパーキンソン病治療薬開発」(研究開発代表者:服部信孝)によりサポートされます。本研究は味の素株式会社との共同研究によって行われました。

### 【研究内容に関するお問い合わせ先】

#### ●順天堂大学大学院医学研究科

ゲノム・再生医療センター

特任教授 赤松 和土(あかまつ わど)

TEL:03-5802-1728

FAX:03-5802-8776

E-mail: awado@juntendo.ac.jp

#### ●慶應義塾大学医学部 生理学教室

教授 岡野 栄之(おかの ひでゆき)

TEL:03-5363-3747

FAX:03-3357-5445

E-mail: hidokano@a2.keio.jp

### 【取材に関するお問い合わせ先】

#### ●順天堂大学

総務局 総務部 文書・広報課

担当:植村 剛士(うえむら つよし)

TEL:03-5802-1006

FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

#### ●慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課

担当:谷口 真子(たにぐち まさこ)

TEL 03-5363-3611

FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

※本リリースのカラー版をご希望の方は  
上記までご連絡ください。

### 【事業に関するお問い合わせ先】

#### ●国立研究開発法人

日本医療研究開発機構(AMED)

〒100-0004

東京都千代田区大手町一丁目7番1号

戦略推進部 再生医療研究課

TEL:03-6870-2220

E-mail: saisei@amed.go.jp

戦略推進部 難病研究課

TEL:03-6870-2223

E-mail: nambyo-info@amed.go.jp