

ための皮膚組織の提供について、また、ヒト細胞の取り扱いについて、理化学研究所及び先端医療センター病院における倫理委員会の審査・承認を受けており、人権及び利益の保護について十分な配慮がなされている。

動物実験においても理化学研究所の規程に則り、実験時における動物の苦痛及び使用数を最小限に抑えるなど、十分な配慮を行った。

C. 研究結果

RP1、RP9、PRPH2 あるいは RHO 遺伝子のいずれかに変異をもつ網膜色素変性患者由来の iPS 細胞を作製し、その中から外来遺伝子のコピー数が最も少ない 3 ラインずつを選択し検討した。

RP1、PRPH2 あるいは RHO 遺伝子の変異を持つ iPS 細胞から誘導した RPE 細胞は、RPE 特有の遺伝子である BEST1, RPE65, および RPE とミュラー細胞に発現する CRALBP を発現していた。貪食能を有しており、また成熟した RPE が分泌する PEDF, VEGF などの成長因子を生体内の RPE と同レベルで発現していた。RPE に特徴的な RPE signature gene 154 個の発現プロファイルをマイクロアレイを用いて検討したところ、市販の胎児 RPE 初代培養細胞よりも高く発現を認め、それぞれのラインで iPS 細胞の作成法（レトロウイルス、センダイウイルス、プラスミド）も RPE の分化誘導法も異なるにも関わらず、発現パターンは驚くほど一致していた。

一方、スプライシングファクター遺伝子である RP9 の変異を持つ患者 iPS 細胞由来 RPE は、成長因子の分泌量も低く、RPE signature gene 154 個の発現パターンも他の RPE とは異なっていた。

また、患者 iPS 由来視細胞変性に関しては、これまでの遺伝子診断でストップコドン変異が原因となっている網膜色素変性患者の PTC (Read through) な

ごによる治療の可能性を探るため、ヒト線維芽細胞に患者の変異と同じ変異を持つ遺伝子をレトロウイルスで導入し、培地に PTC を投与することで、正常蛋白の発現増加が見られる事を確認した。

今後、これらの原因遺伝子変異を持つ患者の iPS 細胞を作製し、Read through や Exon skip の効果を確認する。

D. 考察

視細胞特有の遺伝子に変異を持つ患者由来 iPS 細胞から誘導した RPE は iPS 細胞の作成法、分化誘導法の違いに関わらず生体の RPE と同様の性質、機能を呈した。一方、スプライシングファクター遺伝子 RP9 の変異を持つ患者由来 iPS 細胞から誘導した RPE は、機能や遺伝子発現の異常を認めた。RP9 遺伝子の変異による網膜色素変性は視細胞だけでなく RPE の異常も網膜変性の機序に関わると考えられた。

E. 結論

今回の研究成果より網膜変性機序の不明な遺伝子変異について患者 iPS 細胞由来網膜細胞を解析することで、病態解明の一助となることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

●Masayo Takahashi; Utilization of iPS cells for retinal degenerative medicine:

ARVO International Society for Ocular Cell Biology 2011.September.7-10 2011. Vancouver, Canada

●M. Takahashi: The eye cell & gene therapy:

ESGCT/BSGT Collaborative congress 2011

October 27-31 2011. Brighton, England

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

パーキンソン病疾患 iPS 細胞の解析

研究分担者 高橋 淳（再生医科学研究所/iPS 細胞研究所 准教授）

研究要旨

iPS 細胞の利点のひとつは自家移植が可能であることであり、免疫反応や未知の病原体の感染は回避できる。しかし、患者由来 iPS 細胞から誘導した分化細胞が正常に機能するかどうかの検討が必要である。そこで本研究では、孤発性パーキンソン病患者から iPS 細胞を樹立しドーパミン神経細胞の誘導効率や機能の解析を試みた。京大病院に通院中の孤発性パーキンソン病患者 15 名から皮膚組織を採取し、線維芽細胞を培養した。平成 22 年度は 2 名の患者からエピゾーマルベクターを用いて iPS 細胞を樹立し、健常人と同程度の効率でドーパミン神経細胞の誘導が可能であることを確認した。23 年度は同じ患者の血液からも同様の方法で iPS 細胞を樹立し、線維芽細胞と同程度にドーパミン神経細胞の誘導が可能であることを確認した。また別の 2 名の線維芽細胞から、新たな遺伝子を用いた方法で iPS 細胞を樹立した。現在、順次患者由来 iPS 細胞の細胞株数を増やしている。

A. 研究目的

パーキンソン病は主に中脳黒質のドーパミン神経が減少する神経変性疾患であり、iPS 細胞は細胞移植治療の細胞源として注目されている。パーキンソン病患者本人由来の iPS 細胞を移植治療に用いることにより拒絶反応を回避できる可能性がある一方で、パーキンソン病患者由来 iPS から正常に機能するドーパミン神経が誘導できるかどうかは未知数である。本研究では、パーキンソン病患者由来 iPS 細胞を用いて、ドーパミン神経細胞を誘導し、*in vitro* 及び *in vivo* でその機能を検討することを目的とする。

B. 研究方法

インフォームドコンセントに基づいて孤発例パーキンソン病患者 15 名より皮膚組織を採取。線維芽細胞を増殖させ、iPS 細胞株の樹立を試みた。すでに線維芽細胞から iPS 細胞を樹立した患者の血球細胞から

の iPS 細胞樹立を行った。得られた iPS 細胞より、浮遊培養による神経分化誘導法を用いてドーパミン神経細胞を誘導。コントロールとして罹病歴のないヒト線維芽細胞からも iPS 細胞を樹立し、ドーパミン神経誘導効率を比較検討した。また、Glis1 遺伝子を用いたより効率のよい iPS 細胞樹立方法が報告されたので、別の患者 2 名の皮膚線維芽細胞から、この方法を用いて iPS 細胞を樹立した。

C. 研究結果

15 名の患者のうち、2 名から皮膚組織および血液を採取した。Episomal vector を用い 6 遺伝子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, Sh-p53) を導入して iPS 細胞を樹立した。2 名とも、皮膚線維芽細胞からも血液細胞からも iPS 細胞の樹立が可能であった（合計で皮膚由来 6 株、血球由来 11 株）。これらの細胞から、浮遊培養による分化誘導法を用いて神経分化を試み

たところ、これらのいずれからもドーパミン神経細胞誘導が可能であった。神経誘導効率は約 50%、そのうちのドーパミン神経細胞（チロシン水酸化酵素陽性細胞）の割合は約 50%であり、健常者由来 iPS 細胞と有意差はみられなかった。また、軸索伸展にも差はみられなかった。また、Glis1 遺伝子を用いた樹立法では別の 2 名の患者からそれぞれ 8 株、および 5 株を樹立した。現在、iPS 細胞としての性質やドーパミン神経細胞誘導効率について解析を行っている。

D. 考察

孤発例パーキンソン病患者由来 iPS 細胞から誘導したドーパミン神経細胞については過去に 2 本（5 名）の報告があるが、in vitro の結果では健常者由来 iPS 細胞と特に差違は認められておらず、ラットモデルへの移植においては行動改善が確認されている。我々の結果でも、今のところそれを裏付ける結果となっている。もし、孤発例患者由来 iPS 細胞からドーパミン神経として機能しうる細胞が誘導可能であれば自家移植が可能ということになる。細胞移植治療の実現に向けてさらに多くの患者由来 iPS 細胞の検討及びモデル動物移植後の長期間の観察が必要である。また、今回、同じ患者の皮膚線維芽細胞からも血球細胞からも iPS 細胞の樹立が可能で、どちらからも同程度のドーパミン神経細胞が誘導できた。患者に対する負担という点では皮膚採取よりも採血のほうが少ないが、iPS 細胞の樹立効率という点では前者のほうがいい。血液細胞からの iPS 細胞樹立効率の改善がポイントとなるであろう。また、オリジンの違う 2 種類の iPS 細胞について、誘導されるドーパミン神経細胞の比較をより詳細に行う必要があると思われる。

E. 結論

より詳細な検討が必要であるが、現時点では孤発性パーキンソン病患者からもドーパミン神経細胞が誘導可能であり、自家移植の可能性を支持する。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- Kikuchi, T., Morizane A, Okita K, Inoue H, Takahashi J.: Induced pluripotent stem cells derived from Parkinson's disease patient differentiated into midbrain dopaminergic neurons: Poster session 3125: International Society for Stem Cell Research 9th Annual meeting, June 15-18, 2011. Toronto, Canada

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

難治性骨軟骨疾患特異的 iPS 細胞作製と病態解明

研究分担者 戸口田淳也（京都大学再生医科学研究所 教授）

研究要旨

異所性骨化を呈する難治性疾患罹患者より iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞から骨軟骨前駆細胞を誘導し、in vitro 及び in vivo において骨化誘導実験を行い、正常個体から誘導した細胞と比較検討することで異所性骨化の分化機構を解明することを目指し、その基盤となる実験系を構築した。

A. 研究目的

現在難治性疾患の指定を受けている筋骨格系疾患には軟部組織（筋、靭帯及び腱など）の骨化を特徴とするものがある。これらの組織は本来骨化しないものであり、分化段階における異常、あるいは分化後の分化転換により異所性骨化が開始されると想定されるが、分子レベルでのメカニズムは明らかにされていない。本研究ではこれらの疾患罹患者より iPS 細胞を樹立し、中胚葉細胞、そして骨軟骨前駆細胞へと誘導し、骨化誘導実験に対する反応を正常個体由来の iPS 細胞と比較検討することで、病態を分子レベルで解明し、創薬に結びつく知見を得ることを目的とする。

B. 研究方法

下記の難治性疾患に指定されている疾患罹患者を対象として iPS 細胞の作成を目指した。

- 1) 後縦靭帯骨化症
- 2) 黄色靭帯骨化症
- 3) 進行性骨化性線維異形成症(FOP)

更に指定されていないが、骨化と関連した病態として骨形成不全症罹患者からも iPS 細胞を作製した。

作製した iPS 細胞を中胚葉細胞、そして骨軟骨前駆

細胞へと誘導し、その後 in vitro 及び in vivo で骨化を誘導する実験の構築に取り組んだ。

（倫理面への配慮）

iPS 細胞の作製にあたっては、京都大学医学部・医学研究科医の倫理委員会において承認された「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」計画の記載事項を遵守して遂行した。

C. 研究結果

現在まで後縦靭帯骨化症 2 例、FOP4 例、骨形成不全症 1 例の iPS 細胞を作製した。in vitro の骨分化誘導に関しては、胚様体を経由する方法と経由しない方法で比較検討した。FOP 由来細胞に関しては、明らかに細胞自立的骨分化能が亢進していることが判明した。骨及び軟骨分化への拘束を早期に検出するために、それぞれの系統特異的なマーカー遺伝子を導入した iPS 細胞を作成した。FOP 由来 iPS 細胞に関しては、相同組換えによる変異レスキュー iPS 細胞の樹立を試みた。in vivo の実験は、人工骨材料を併用し、免疫不全動物への移植で評価する実験系を構築中である。

D. 考察

疾患罹患者由来と健常者由来の iPS 細胞の間に骨分化能の相違を検出できる系が確立できたことは、創薬に向けての進歩と考えるが、in vitro での骨分化能の亢進が、in vivo での異所性骨化とどのような関係にあるのかについては、分化マーカーを用いた骨軟骨前駆細胞の単離等の実験系で明らかにする必要がある。

E. 結論

骨化異常の分子機構を解明するために、異所性骨化を呈する難治性疾患から iPS 細胞を作製し、分化能を比較できる系を確立した。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Mitsui H, Aoyama T, Furu M, Ito K, Jin Y, Maruyama T, Kanaji T, Fujimura S, Sugihara H, Nishiura A, Otsuka T, Nakamura T, Toguchida J.: EP2 receptor-selective agonist prevents the degeneration of articular cartilage in rabbit knees with traumatic instability. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: R146

2. 学会発表

- 那須輝、加藤友久、山本拓也、中村孝志、戸口田淳也：同一ドナーの異なる組織から樹立した iPS 細胞の比較検討；第 10 回日本再生医療学会 2011 年 3 月 2 日、東京)
- Hayakawa K, Kato T, Nasu A, Ikeya M, Otsuka T, Toguchida J.: Generation of canine iPS cells and their characteristics. 9th ISSCR, Jun 17, 2011. Toronto, Canada
- Matsumoto Y, Ikeya M, Nasu A, Asaka I, Otsuka T, Hsiao E, Toguchida J.: Application of iPS cells to the research of fibrodysplasia ossificance progressive. ASBMR 2011, September 17, 2011, San Diego, USA.

● Kato T, Tamaki S, Takahashi K, Aoi T, Yamanaka S, Karin M, Toguchida J.: Role of IKK/NF-kB signaling axis during the cell reprogramming. 第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 13 日、横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

パーキンソン病関連特異的 iPS 細胞作製と解析

研究分担者 高橋 良輔（京都大学医学研究科・臨床神経学 教授）

研究要旨

1) 健常ヒト由来 iPS 細胞を分化誘導し、パーキンソン病で選択的に障害される中脳黒質緻密帯ドパミン神経マーカー陽性細胞を得た。2) 遺伝性および孤発性パーキンソン病患者由来の iPS 細胞を樹立した。

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）は中脳黒質緻密帯のドパミン神経細胞の選択的細胞死により進行性の運動機能障害を来す神経変性疾患である。診断は臨床症状・画像検査・ドパミン補充療法への反応を複合的に考慮して行われるが、非典型例での診断には苦慮することも多い。臨床症状の出現に先立って既にドパミン神経細胞死が起きていることが知られているが、現状では早期診断は困難である。また疾患の進行を抑制する治療法がなく、ドパミン補充療法の効果が徐々に不安定になる患者が多い。現在、65 歳以上人口での有病率は約 1%にのぼり、高齢化の進行に伴いさらなる増加が見込まれることから、病態の解明および疾患の進行を緩和・停止しうる治療法の開発が望まれる。

疾患の発症・進展メカニズムを解明するには疾患モデルを用いた病態解析が有用であるが、これまで作製された種々の PD モデルは疾患を忠実に再現できていない。そこで、PD 患者由来の iPS 細胞およびそれを分化誘導した細胞を疾患モデルとして樹立し、PD の病態解明と新規創薬に役立てることを目的として本研究を開始した。

昨年度までに孤発性および遺伝性パーキンソン病患者由来皮膚線維芽細胞を用いて iPS 細胞の樹立を

開始し、これらの iPS 細胞をドパミン神経細胞へと分化誘導した。しかしながら、PD で選択的に障害されるドパミン神経に特有の蛋白発現パターンを示す細胞を得ることができず、また最終分化段階まで細胞を維持することができなかった。

これらの課題をふまえ、iPS 細胞由来中脳黒質ドパミン神経細胞を樹立することが本年の目的である。

B. 研究方法

iPS 細胞樹立のため、PD 患者由来皮膚線維芽細胞にレトロウイルスまたはエピソーマルプラスミドベクターを用いて初期化誘導遺伝子を導入した。樹立した iPS 細胞における外因性初期化誘導遺伝子の発現抑制は定量的 RT-PCR 法により確認した。中脳腹側ドパミン神経への分化誘導には、Serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates 法（SFEBq 法）を基礎とし、複数の成長因子や他系統への分化シグナルを抑制する低分子化合物を時期特異的に加える方法を用いた。ドパミン神経マーカーである TH、中脳腹側ドパミン神経マーカーである Pitx3・Nurr1、中脳黒質緻密帯ドパミン神経マーカーである Girk2 の発現は免疫細胞化学法により確認した。PD 関連分子である α シヌクレイン（PD に特徴的な病理所見であるレビー小体の主要な構成成分）および LRRK2（常染色体優性パーキンソン病の原因

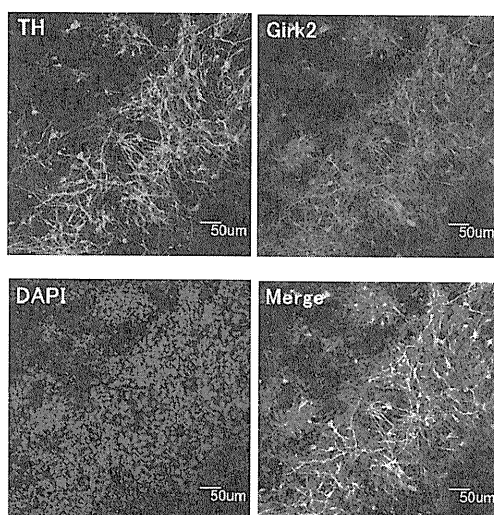
遺伝子の一つ)の発現は免疫細胞化学法により確認した。

(倫理面への配慮)本研究は京都大学医学部倫理委員会により、課題名『ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究』(承認番号第 824 番)および『ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究』(承認番号第 G259)として承認され、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)を遵守するものである。

C. 研究結果

1) 健常ヒト由来 iPS 細胞を分化誘導し、ドパミン神経マーカー陽性細胞を得た(図 1 左上)。これらの細胞は中脳腹側ドパミン神経マーカーである Pitx3・Nurr1 陽性であった。さらにこれらの細胞の多くは中脳黒質緻密帯ドパミン神経マーカーである Girk2 陽性であった(図 1 右上)。また、これらのドパミン神経細胞の一部に α シヌクレインおよび LRRK2 が発現していることを確認した。

図 1



2) 我々が既に樹立した I2020T 変異型 LRRK2 を有する遺伝性 PD 患者由来 iPS 細胞を用いて、1) と同様の方法でドパミン神経への分化誘導を開始した。

3) 1 名の PINK1 変異を有する遺伝性 PD 患者皮膚線維芽細胞より iPS 細胞候補クローンを樹立し、外因

性初期化誘導因子のサイレンシングを確認した。

4) 1 名の I2020T 変異型 LRRK2 を有する遺伝性 PD 患者皮膚線維芽細胞より iPS 細胞候補クローンを樹立した。

5) 2 名の I2020T 変異型 LRRK2 を有する遺伝性 PD 患者皮膚線維芽細胞より iPS 細胞樹立を開始した。

6) 孤発性 PD 患者 2 名の皮膚線維芽細胞より iPS 細胞候補クローンを樹立した。

7) PD 患者の皮膚線維芽細胞および樹立した iPS 細胞の網羅的遺伝子解析のため、東京大学神経内科(辻省次教授)との共同研究を開始した。

D. 考察

分化誘導法の改善により、健常ヒト由来 iPS 細胞を用いて、PD で特異的に障害される中脳黒質緻密帯ドパミン神経細胞マーカー陽性細胞を得た。今後これらの細胞の電気生理学的特性やドパミン分泌能を解析し、ドパミン神経としての性質を再現できているかさらに詳細な検討を行う予定である。

また、今回得られた中脳黒質緻密帯ドパミン神経細胞マーカー陽性細胞において、PD 関連分子である α シヌクレインや LRRK2 が発現していることを確認した。今後 PD 患者由来 iPS 細胞から誘導した神経細胞の表現型を解析する上で、これらの分子の発現の変化を観察する手法は有用なツールとなりうる。

今後は同様の手法を用いて、孤発性および遺伝性 PD 患者由来 iPS 細胞を分化誘導し、PD 発症に寄与するとされる酸化ストレスなど種々のストレス下でのドパミン神経細胞死や α シヌクレインの凝集の有無などを評価することによって、PD 患者 iPS 細胞由来ドパミン神経細胞に特異的な表現型を解析できるものと考えられる。またこれらの表現型解析結果と前記の網羅的遺伝子解析結果とを比較検討し、PD の発症・進展に寄与する因子などを探索する予定である。さらにこれらの表現型解析方法は将来的に新規創薬に応用できるものと期待される。

E. 結論

1) 健常ヒト由来 iPS 細胞を分化誘導し、PD で選択的に障害される中脳黒質緻密帯ドパミン神経細胞マーカー陽性細胞を得た。2) 遺伝性 PD 患者由来 iPS 細胞について中脳ドパミン神経細胞への分化誘導を開始した。3) 孤発性および遺伝性 PD 患者由来の iPS 細胞を樹立した。4) PD 患者の皮膚線維芽細胞および樹立した iPS 細胞の網羅的遺伝子解析のため、東京大学神経内科(辻省次教授)との共同研究を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Ito H, Nakamura M, Komure O, Ayaki T, Wate R, Maruyama H, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Okamoto Y, Ihara M, Konishi T, Ogasawara K, Hirano A, Kusaka H, Kaji R, Takahashi R, Kawakami H. (2011)
Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation. *Acta Neuropathol.* 122:223-9
- Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, William M. S, Kanao T, Takahashi R, Hattori N, Imai Y, Lu B. (2012)
Parkinson's Disease-Associated Kinase PINK1 Regulates Miro Protein Level and Axonal Transport of Mitochondria. *PLoS Genetics* (in press)

2. 学会発表

- 高橋良輔：中枢神経疾患に対する細胞治療の展望と課題（オーバービュー）、シンポジウム 23：神経疾患に対する細胞治療の開発—現状と展望、第 52 回日本神経学会学術大会、名古屋（2011.5.20）
- Kondo T, Inoue H, Minakawa E, Koshiba Y, Washida K, Egawa N, Takahashi K, Nakahata T, Yamanaka S, Takahashi R: Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from sporadic Parkinson's disease patients: The 34rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Japan (2011.9.15)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ALS・アルツハイマー病・脊髄性筋萎縮症関連疾患特異的 iPS 細胞作製と解析

研究分担者 井上 治久

（京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 准教授）

研究要旨

変異 SOD1 関連 ALS 患者由来皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を樹立した。ALS iPS 細胞より分化誘導した運動ニューロンの一部は、ミスフォールド SOD1 を有し、疾患の表現型を再現した。次に、ALS およびコントロール iPS 細胞から、アストロサイトマーカーを発現する細胞を分化誘導し、両者のマイクロアレイ解析を行い、ALS 新規分子パスウェイを同定した。さらに ALS モデルマウスおよびコントロールマウス由来初代培養アストロサイトマイクロアレイ解析を行い、ヒト ALS・マウス ALS 両者の解析において共通に変動する遺伝子を同定した。それら分子パスウェイ、遺伝子産物が ALS 治療標的となる可能性がある。さらに今後、個々の ALS 患者の比較解析により病態緩和分子の同定をすすめる。

また、成人期および小児期発症性脊髄性筋萎縮症（SMA）患者皮膚線維芽細胞由来 iPS 細胞を樹立した。今後、既報告の SMA 表現型について解析を進める。

A. 研究目的

ALS・SMA など運動ニューロン疾患由来 iPS 細胞を用いて、病態解明・治療法開発を行うことを目的としている。とくに、発症年齢・罹病期間の異なる ALS・SMA iPS 細胞由来神経系細胞を用いて、病態緩和因子を同定すること（aging subtraction）等により、各々の病態の関連を解明する。

B. 研究方法

複数の ALS 患者皮膚線維芽細胞より iPS 細胞を樹立し、脊髄運動ニューロンを分化誘導し、ミスフォールド化 SOD1 の蓄積を免疫組織学的に解析し、疾患再現を行う。さらに、運動ニューロン変性加速作用を有する ALS アストロサイトを分化誘導し、マイクロアレイにより、遺伝子発現の比較等を行い、ALS に関与する分子パスウェイ・遺伝子を同定する。多く

の発現遺伝子の中からより病態に関連する遺伝子を同定するために、ALS モデルマウスアストロサイトの遺伝子発現解析も行い、ヒト ALS・マウス ALS で共通に変動する遺伝子を同定する。

（倫理面への配慮）

患者の遺伝子情報の取り扱いに際しては、京都大学倫理審査委員会の承認を受けており、人権及び利益の保護について十分配慮した。また、組換え DNA 実験は京都大学の承認を受けた後、規定されている封じ込め手段を行った。疾患関連 iPS 細胞作製については、京都大学医学部倫理委員会の承認を受けており、患者の同意・協力を得て行った。動物実験については苦痛を最小限とするよう十分配慮して行い、遺伝子組換え動物はカルタヘナ法を順守して扱った。

C. 研究結果

複数の変異 SOD1 関連 ALS 患者皮膚線維芽細胞

より iPS 細胞を樹立した。ALS iPS 細胞より分化誘導した運動ニューロンの一部は、ミスフォールド SOD1 に対する抗体によって染色され、ALS の病理表現型を再現した。アストロサイトマイクロアレイ解析にて、ALS 新規分子パスウェイ・発現上昇遺伝子を同定した。ALS 両者の解析において共通に変動する遺伝子を同定した。

D. 考察

同定した ALS 新規分子パスウェイ、遺伝子産物が ALS 治療標的となる可能性がある。現段階で、疾患とコントロールの違いは同定しつつあるが、個別の患者の違いの同定には至っていない。個々の患者の解析によって、発症年齢・罹病期間などの臨床情報と合わせて、病態緩和因子同定の可能性がある。今後、同定した因子の検証方法、多くの因子の中からの同定方法自体を他のデータベース上のマイクロアレイ情報や、他のモデルとの比較が必要かもしれない。

E. 結論

変異 SOD1 関連 ALS 患者由来 iPS 細胞を用いた ALS 病態解析・治療標的の同定を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kanako T, Maruyama K, Sido T.C, Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H.: Anti-A β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 6(9), e25788.
- Inoue H.: Neurodegenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research. *Journal of Pharmacological Sciences*, 115(1).

- Inoue H, Yamanaka S.: The Use of Induced Pluripotent Stem Cell in Drug Development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 89(5): 655-661.
- Kondo T, Takahashi R, Inoue H.: Cellular replacement in neurodegenerative diseases using induced pluripotent stem cells. *Stem Cells and Stem Cells*. 2(25), Springer [In Press].
- Kitaoka S, Kondoh H, Inoue H.: Induced Pluripotent Stem Cell Technology for the Study of Neurodegenerative Diseases. *Induced Stem Cells*, Chapter 5, Nova Science Publishers Inc, New York [In Press].
- Imamura K, Inoue H.: Research on neurodegenerative diseases using induced pluripotent cells. *Psychogeriatrics* [In Press].
- 井上治久: iPS 細胞作製技術を用いた ALS 治療法開発, 日本 ALS 協会会報 JALSA, 82:7-9.
- 井上治久: 天からの蜘蛛の糸を生かすには, 日経サイエンス, 41(6), 72.
- 江川斉宏, 井上治久, 高橋良輔: iPS 細胞を用いたパーキンソン病の分子メカニズム, *BIO Clinica*, 26(8): 23-26.
- 北岡志保, 井上治久: iPS 細胞技術の神経疾患研究での有用性および今後の課題, *脳* 21, 14(3): 20-24.
- 近藤孝之, 高橋良輔, 井上治久: 再生医療と iPS 細胞, *Clinical Neuroscience*, 29(9): 1055-1057.
- 江川斉宏, 井上治久: RNA 結合タンパク質の機能と神経変性疾患 iPS 細胞を用いた疾患病態の再現と RNA プロセッシング治療の可能性, *Demetia Japan*, 25(2): 137-144.
- 八幡直樹, 井上治久: 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞), *認知症学 (上)*, 282-285.
- 今村恵子, 井上治久: iPS 細胞を用いた神経・精神疾患モデル研究, *Annual Review 神経* 2012, [In Press]
- 江川斉宏, 井上治久: 眼科領域と iPS 細胞, *神経眼*

科, 28(4), [In Press]

2. 学会発表

- 井上治久：iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011 年 5 月 20 日, 名古屋.
- 井上治久：iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 日本老年精神医学会, 2011 年 6 月 16 日, 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得：ミスフォールド SOD1 蓄積細胞モデルについて特許申請予定
2. 実用新案登録
3. その他

難治性腎疾患特異的iPS細胞を用いた新規試験管内疾患モデルの作製

研究分担者 長船 健二（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease 以下 ADPKD と略）および血管炎症候群に属する顕微鏡的多発血管炎（急速進行性糸球体腎炎）は、未だ有効な治療法の確立されていない末期慢性腎不全に進行しうる難治性疾患である。また、ADPKD は脳動脈瘤が高率に合併することが知られ、動脈瘤を含む心血管合併症が死亡原因として最多である。本研究では、これらの難治性疾患の患者皮膚細胞より疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、ADPKD 合併症の罹患細胞種である血管構成細胞、顕微鏡的多発血管炎の病態形成に関与する血管内皮細胞および好中球に試験管内で分化誘導を行った。そして、ADPKD 特異的 iPS 細胞由来血管構成細胞の遺伝子発現の解析を行うことにより、新規の病態関連分子を複数同定した。これらの結果は、難治性腎疾患特異的 iPS 細胞の分化誘導系を用いた試験管内疾患モデルの有用性を示唆する。

A. 研究目的

ADPKD は、腎臓のみならず肝臓、膵臓、生殖腺などの嚢胞形成や脳動脈瘤合併など全身の多数の臓器に病態を形成する未だ有効な治療法の確立されていない難治性疾患である。また、顕微鏡的多発血管炎は、肺や腎臓などの臓器を栄養する血管に炎症を生じ、それらの重要臓器が機能不全に陥る難治性疾患である。好中球を認識する自己抗体（抗好中球細胞質抗体：ANCA）が患者血液中から検出されることにより、免疫異常の関与が考えられているが、活性化された好中球により傷害される血管自体にも異常があるのか否かなど、その病態はほぼ不明のままである。副腎皮質ホルモン（ステロイド）製剤や免疫抑制剤が治療薬として使用されているが、病勢のコントロールが完全ではなく副作用も多いため、安全で有効な新規治療法の開発が望まれている。

本研究の目的は、疾患特異的 iPS 細胞の作製とその iPS 細胞の血管や血球細胞への分化誘導技術を用

いて ADPKD の血管合併症および顕微鏡的多発血管炎に対する新規の試験管内疾患モデルを作製し、病態解明や新規診断法・治療法開発に繋げることである。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院および田附興風会医学研究所北野病院にて診療を受けている ADPKD7 例（うち 4 例は脳動脈瘤合併症例）および顕微鏡的多発血管炎 3 例の患者から同意取得後に皮膚生検を行う。そして、皮膚塊を培養し増殖させた線維芽細胞にレトロウイルスベクターによる初期化誘導 4 因子 (OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC) または 3 因子 (c-MYC を除く) の遺伝子導入 (Takahashi K, 2007) にて疾患特異的 iPS 細胞を樹立する。

さらに、樹立された iPS 細胞を、ADPKD の合併症の罹患細胞種である血管構成細胞（内皮細胞と血管平滑筋細胞）、顕微鏡的多発血管炎の病態関連細胞種

である内皮細胞と好中球に試験管内で分化誘導することにより、病態を模倣する試験管内疾患モデルの作製を行う。

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部「医の倫理委員会」および田附興風会医学研究所北野病院「医の倫理委員会」にて承認された研究計画に基づき、匿名化の実施および遺伝情報を厳密に管理することによって、患者個人情報の漏洩によるプライバシー侵害の防止を徹底して行う。

C. 研究結果

7名のADPKD患者から樹立したiPS細胞株7株のうち、脳動脈瘤合併ADPKD特異的iPS細胞株4株と非合併iPS細胞株3株由来の血管細胞間の12(4X3)通りでマイクロアレイによる遺伝子発現の比較解析を行ったところ、脳動脈瘤合併例の内皮細胞で18種、血管平滑筋細胞で7種の発現上昇を認める遺伝子が同定された。現在、それらの同定された分子を用いた新規診断法開発や治療標的分子としての活用を検討している。

顕微鏡的多発血管炎に関しては、3例からiPS細胞を樹立した。また、血管構成細胞への分化誘導法および既報の好中球への分化誘導法(Niwa A, 2011)を適用して、同疾患の病態関連細胞種である血管内皮細胞および好中球への分化誘導が可能であることを確認した。現在、健常日本人iPS細胞由来の同細胞種との比較解析や疾患特異的iPS細胞由来の内皮細胞と好中球の共培養を用いた新規試験管内疾患モデルの開発研究を行っている。

D. 考察

ADPKD特異的iPS細胞由来の血管細胞から複数の病態関連分子を同定可能であった。本疾患の主徴である腎嚢胞に対するマウスなどの動物モデルは複数開発されているが、血管病変を解析できる動物モデ

ルは存在しておらず、本研究で確立した血管細胞モデルはADPKDの血管合併症を解析する上で有用なツールになるものと考ええる。

顕微鏡的多発血管炎特異的iPS細胞は、試験管内で同疾患の罹患臓器である血管細胞および好中球へ分化可能であり、疾患モデル作製に使用可能であると考ええる。

E. 結論

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)特異的iPS細胞の血管構成細胞への分化誘導系を用いて、病態関連分子の探索が可能である。また、顕微鏡的多発血管炎特異的iPS細胞は、試験管内で病態関連細胞種に分化可能であり新規の試験管内疾患モデル開発研究に有用な幹細胞である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Osafune K.: iPS cell technology-based research for the treatment of diabetic nephropathy. *Semin. Nephrol.* in press.
- 長船健二: iPS細胞を用いた腎臓再生と新規腎疾患モデルの作製; 医学のあゆみ (医歯薬出版) 236(13): 1191-2, 2011.
- 長船健二、山中伸弥: 人工多能性幹 (iPS) 細胞の樹立とその臨床応用; 最新内科学 (西村書店) 印刷中.
- 長船健二、荒岡利和、天久朝廷、武曾恵理、深津敦司: 血管炎症候群の患者由来iPS細胞を用いた新規バイオマーカー探索; 腎臓 (日本腎臓財団) 34(2): 107-11, 2011.
- 長船健二: iPS細胞技術を用いた腎臓再生と臨床応用; 医学のあゆみ (医歯薬出版) 239(14): 1379-84, 2011.
- 長船健二: iPS細胞: 腎臓への分化誘導; 腎と透析

(東京医学社) 印刷中。

- 長船 健二：iPS細胞を用いた糖尿病性腎症の最新治療；日本臨床・最新臨床糖尿病学（下）（日本臨床社）印刷中。

2. 学会発表

- 長船健二：iPS細胞技術を用いた肝臓再生医療の開発；第28回日本医学会総会, 2011年4月8日, 東京
- 田浦大輔、小嶋勝利、曾根正勝、長船健二、錦見俊雄、園山拓洋、本田恭子、本間康一郎、荒井宏司、田村尚久、中尾一和：ヒト ES/iPS 細胞からの血管細胞分化誘導システムの血管生理機構解明への応用；第84回日本内分泌学会学術総会, 2011年4月23日, 神戸
- 長船健二：iPS 細胞技術を用いた慢性腎臓病・糖尿病・肝不全に対する再生医療開発に向けた研究；第84回日本内分泌学会学術総会, 2011年4月22日, 神戸
- 長船健二：よくわかるシリーズ 1. iPS 細胞；第54回日本腎臓学会学術総会, 2011年6月16日, 横浜
- Osafune K., Taura D., Shiota F., Sone M., Toyoda T., Yasuno T., Kojima K., Kobayashi H., Kondo N., Arai S., Ichisaka T., Matsuura N., Watanabe A., Yamamoto T., Takahashi K., Asaka I., Muso E., Fukatsu A., Yamada Y., Nakahata T., Koizumi A., Nakao K., Yamanaka S.: Modeling vascular lesions associated with autosomal dominant polycystic kidney disease using patient-specific iPSCs: 9th Annual Meeting, International Society for Stem Cell Research, June 15-18, 2011. Toronto, Ontario, Canada
- 長船健二：iPS細胞の臨床応用を目指して；第21回日本サイトメトリー学会学術集会, 2011年6月25日～26日, 京都
- 長船健二：腎再生研究の進歩；第41回日本腎臓学会西部学術大会, 2011年9月30日, 徳島

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

- 発明者：長船健二、塩田文彦、豊田太郎、中尾一和、曾根正勝、田浦大輔、発明の名称：Method of examining polycystic kidney disease and method of screening for therapeutic agent of the disease、出願国：PCT、出願番号：PCT/JP2011/006203、出願日：2011/11/7

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成、疾患研究に関する研究

研究分担者 平家俊男（京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 教授）

研究要旨

マウス ES/iPS 細胞、ヒト ES/iPS 細胞を用いて、造血細胞、骨格筋細胞を作成する基盤技術を開発した。ヒト疾患研究において横たわる大きな障壁の 1 つに、研究対象となる組織を得ることの倫理的・物理的困難さがある。疾患特異的 iPS 細胞は、これらの困難さを解決出来る大きな手段となる。効率的な疾患研究を遂行するには、ES 細胞、iPS 細胞から、目的とする組織を選択的に作成する基盤技術の開発と、in vitro での解析手法の評価が必要である。今回我々は、ヒト iPS 細胞より、造血細胞、骨格筋細胞を作成し、その特性の評価を行った。また、血液および骨格筋疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、その評価を試みた。

A. 研究目的

疾患研究において患者由来検体には、大きな制限がある。神経系組織は採取自体が困難であり、筋・骨等は物理的には採取可能であるものの、患者の負担が大きい。また血液等採取が比較的容易な組織でも、頻回の採血は許容できる範囲を超える。一方、患者は何らかの治療を受けている場合が多く、患者検体においては治療の影響も排除できない。疾患特異的 iPS 細胞を作成して疾患研究を行うシステムが確立されると、上記の問題が解決でき、真に有効な疾患研究の遂行が可能となる。本研究では、小児の様々な疾患特異的 iPS 細胞を作成し、疾患責任組織を分化誘導して、疾患解析研究、治療基盤開発研究を行うことを目的とする。

B. 研究方法

我々の研究室では過去にサル ES 細胞、マウス iPS 細胞を OP9 細胞との共培養系において赤血球に分化させることに成功し、さらに新たな好中球分化系を確立した (Morishima et al J Cell Physiol. 2011)。

しかし共培養系であること、血清を使用すること、分化効率が悪い等の問題があり、Feeder 細胞や血清を使用しない新たな好中球分化系を開発し、それらの分化系を用いたヒト iPS 細胞由来好中球の評価を行った。また、先天性好中球不全症である HAX1 遺伝子異常症の患者より iPS 細胞を樹立し、HAX1-iPS 細胞からの好中球分化を正常 iPS 細胞と比較した。

また、我々の研究室では過去にマウス ES および iPS 細胞から胚様体法によって効率的な骨格筋細胞誘導法を確立した。今回それらの方法を応用し、ヒト ES および iPS 細胞から in vitro で骨格筋細胞を誘導する系を確立すると共に、そこから得られた細胞を用いて免疫不全マウスに移植実験を行った。また遺伝性筋疾患として最も患者数の多いデュシャン型筋ジストロフィー (DMD) の患者より iPS 細胞を樹立し、その評価を行った。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

フィーダー細胞を用いない新たな好中球分化系

は、従来法の 10 倍以上の好中球を得ることが出来ると同時に、無血清培養法であり動物血清を用いた様々な問題を回避出来ると考えられた。また昨年度樹立した HAX1 遺伝子異常症の患者細胞由来 iPS 細胞から好中球を分化させ、正常 iPS 細胞から分化した好中球と比較した。HAX1-iPS 由来細胞では成熟好中球が有意に少なく、CD34+の未分化な細胞が有意に多かった。

また、昨年度までに開発したヒト ES 細胞や iPS 細胞からの骨格筋分化法を用い、免疫不全マウスへの細胞移植実験を行った。これらの細胞は *in vivo* で長期にわたる骨格筋再生能を有することが示された。また、昨年度樹立した DMD 患者由来 iPS 細胞の万能性や複製能について検証を行うと同時に、骨格筋や心筋細胞への分化誘導を行った。

D. 考察

今回、好中球分化誘導系として確立した方法は、簡便で短時間に効率よく成熟好中球を得ることができ、実際に疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析には非常に有用であった。また先天性好中球減少症である HAX1 異常症患者からの疾患特異的 iPS 細胞を用い、*in vitro* で病態を再現することが可能であった。これらの結果は、病態のよく分かっていない先天性好中球減少症の病態解析に大きく期待出来る結果であった。今後はこの分化系を用いて先天性好中球減少症の病態解析を進めていく予定である。

また、骨格筋分化誘導において新たに確立したヒト ES および iPS 細胞の分化誘導法を用い、*in vitro* のみならず *in vivo* での骨格筋再生能を持つ細胞集団を誘導することに成功した。このことは iPS 細胞を用いた骨格筋再生医療への重要な進捗であると考えられた。今後は DMD 患者由来 iPS 細胞との比較検討や、骨格筋幹/前駆細胞の単離などの研究を進めてゆく方針である。

E. 結論

今回の研究を通じ、我々は簡便で効率的なヒト iPS 細胞からの好中球分化系を確立した。先天性好中球減少症患者由来 iPS 細胞を用いて *in vitro* で病態が再現出来ることを示し、今まで *in vitro* での評価が困難であった分化過程における病態解明のための基盤技術を iPS 細胞を用いて提供出来ることを示した。骨格筋研究においてはヒト iPS 細胞からはじめて骨格筋分化誘導に成功し、その中に免疫不全マウスに移植可能な骨格筋幹・前駆細胞が含まれることを示し、iPS 細胞を用いた骨格筋疾患研究及び再生医療の基礎となる成果となった。これらの結果は現在、様々な要因で解析困難である稀少疾患などの病態を iPS 細胞技術を通じて解明出来る可能性を挙げ、今後の疾患特異的 iPS 細胞研究の発展に寄与するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Adachi S, Suemori H, Nakahata T, Heike T.; Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *J Cell Physiol.* 2011;226(5):1283-1291.
- 森嶋達也、平家俊男；ヒト iPS 細胞からの好中球分化誘導 *血液内科* 63(3):332-338
- Nakahata T, Awaya T, Chang H, Mizuno Y, Niwa A, Fukada S, Takeda S, Yamanaka S, Heike T.; Derivation of Engraftable Myogenic Precursors from Murine ES/iPS cells and Generation of Disease-specific iPS cells from Patients with Duchenne Muscular dystrophy (DMD) and Other Diseases. *Rinsho Shinkeigaku.* 2010;50(11):889.

2. 学会発表

- 栗屋智就、加藤竹雄、柴田実、中畑龍俊、平家俊男：ヒト ES/iPS 細胞から骨格筋への分化誘導と筋疾患への応用；第 114 回日本小児科学会学術集会，2011 年 8 月 12～14 日，東京
- Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Tanaka T, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, Adachi S, Nakahata T, Heike T. : Reduced Production of Mature Neutrophils from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from a Severe Congenital Neutropenia Patient with HAX1 Gene Deficiency: 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13 , 2011. San Diego, California, USA
- 平家俊男、栗屋智就、加藤竹雄：多能性幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞）を用いた骨格筋幹／前駆細胞の同定およびその臨床応用に関する研究；平成 23 年度精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ」班 班会議，2011 年 12 月 1～2 日，東京

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

発明名称「Method for Inducing Differentiation of Pluripotent Stem Cells into Skeletal Muscle or Skeletal Muscle Progenitor Cells」出願日 2011 年 4 月 21 日、出願番号 PCT/JP2011/060340（出願中）

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

疾患特異的 iPS 細胞の創薬探索系への活用

研究分担者 中西 淳 （武田薬品工業医薬研究本部生物研究所 リサーチマネジャー）

研究要旨

難治性疾患の疾患特異的 iPS 細胞として、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者由来 iPS 細胞を京都大学 iPS 細胞研究所より導入し、創薬探索系への応用が可能な評価系の構築を目指し運動神経への分化誘導を検討した。本年は、化合物評価に適した簡便な分化誘導方法を設定し、この系を用いて、運動神経前駆細胞を効率的に誘導する化合物の探索を開始した。また、疾患特異的 iPS 細胞およびその分化細胞のタンパク質発現プロファイルを解析するための条件検討を実施し、ALS 患者由来 iPS 細胞のタンパク質発現プロファイルを正常 iPS 細胞と比較した。その結果、ALS 患者由来 iPS 細胞のミトコンドリア画分において、複数の変動タンパク質を同定した。

A. 研究目的

難治性疾患の疾患特異的 iPS 細胞およびその分化細胞を用いて、タンパク質の発現プロファイルを解析する。変動タンパク質の中から疾患の病態に関連するタンパク質を同定し、創薬ターゲットとしての可能性を検証するとともに、候補化合物探索のための創薬評価系を構築する。

B. 研究方法

京都大学等で作製された疾患特異的 iPS 細胞を導入し、化合物等を用いて運動神経細胞への効率的な分化誘導法を検討した。さらに、化合物評価に適したアッセイ系を構築するために、スループットが高く簡便な検出法、培養法について検討した。

ALS 患者由来の iPS 細胞（A20415 株、A5411 株）および健康人由来の iPS 細胞（253G1 株、201B7 株）を用い、それぞれから総タンパク質、ミトコンドリアタンパク質を調製し、発現タンパク質の差異を

2D-DIGE システムにより解析した。ミトコンドリア画分の精製は Mitochondria Isolation Kit, human (Miltenyi Biotec 社製)を使用した。

倫理面への配慮のため、患者の個人情報には入手しない。また、武田薬品工業医薬研究本部研究倫理審査委員会で審査、承認を受けて実験を実施した。

C. 研究結果

京都大学から導入したヒト iPS 細胞株を用いて、ヒト iPS 細胞からの神経分化誘導法を検討した。とくに、化合物を活用して短期間でヒト iPS 細胞から Sox-1 陽性の神経前駆細胞を誘導する方法を設定した。この方法を用いて、ヒト iPS 細胞から運動神経前駆細胞を効率よく誘導する化合物、さらに運動神経の成熟化を促す化合物の探索を開始した。

ALS 患者由来 iPS 細胞の総タンパク質およびミトコンドリアタンパク質の発現を 2D-DIGE システムにより網羅的に解析し、正常 iPS 細胞と比較して ALS

患者由来 iPS 細胞において発現が変動するタンパク質を同定した。ALS 患者由来の iPS 細胞 A20415 株および A5411 株に共通して発現が減少するミトコンドリアタンパク質は 12 種であった。これらの中には、酸化還元反応、レドックス制御に関わるタンパク質が多く含まれていた。その中で、Peroxiredoxin-4 に着目し、病態との関連を検討中である。さらに、ALS 患者由来 iPS 細胞および正常 iPS 細胞から運動神経細胞を分化誘導し、同様にミトコンドリアタンパク質の解析を実施し、13 個の変動するスポットが観察された。現在これらタンパク質の同定を進めている。

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

D. 考察

ヒト iPS 細胞から化合物により短期間で神経前駆細胞を誘導する方法は、簡便でマルチプレートの使用が可能なスループットの高い方法であるため、化合物探索に適している。ALS 患者由来 iPS 細胞および運動神経細胞において同定された発現変動タンパク質について検証実験を進め、病態に係る創薬標的を同定し、薬剤探索につなげる。

E. 結論

iPS 細胞から誘導したヒト神経細胞は、創薬評価に使用可能であることが確認された。

ALS 患者由来 iPS 細胞についてタンパク質発現プロファイル解析を実施し、発現が変動するタンパク質を確認した。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況