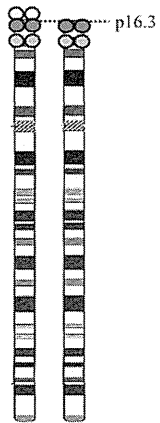
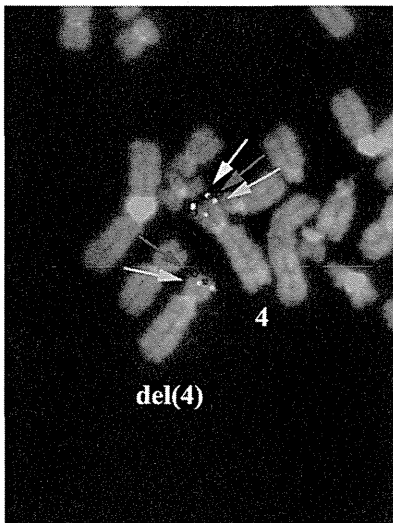
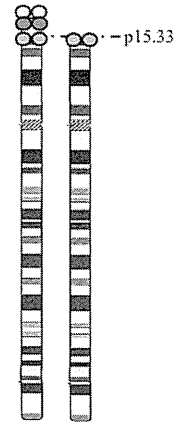
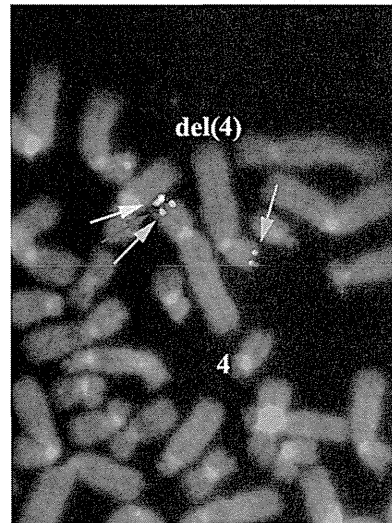


A



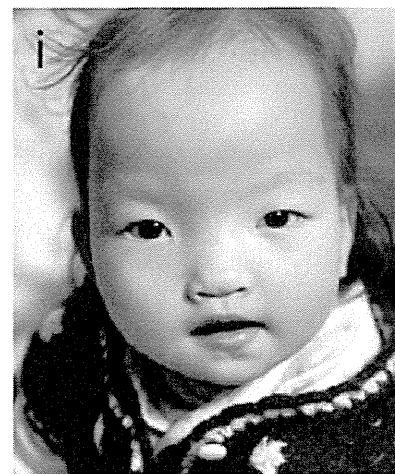
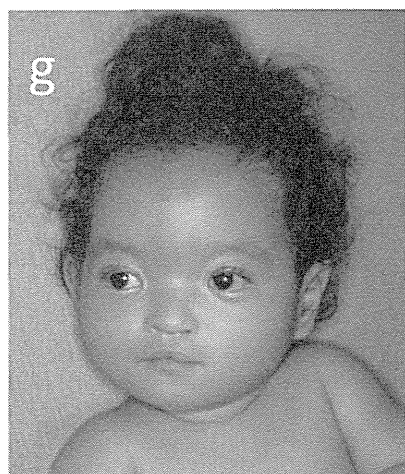
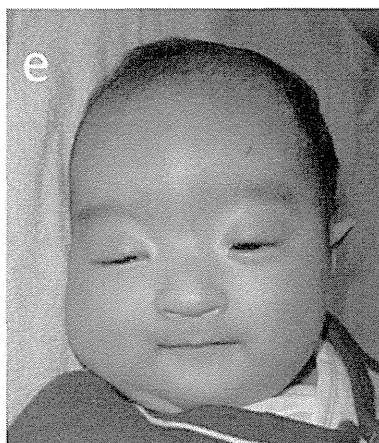
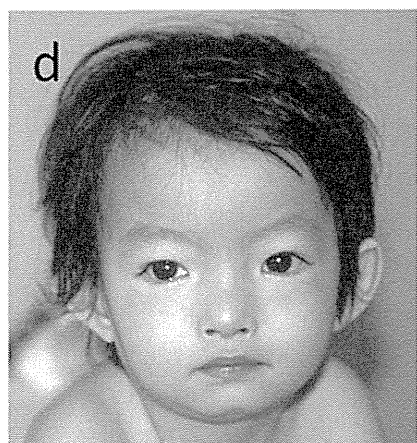
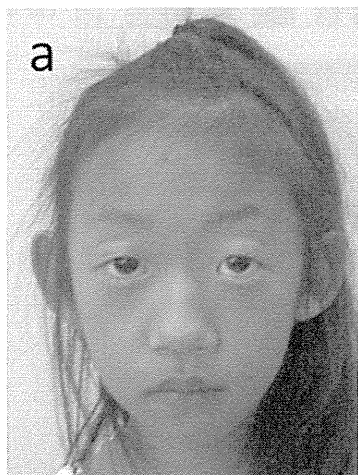
4 del(4)  
\*small

B



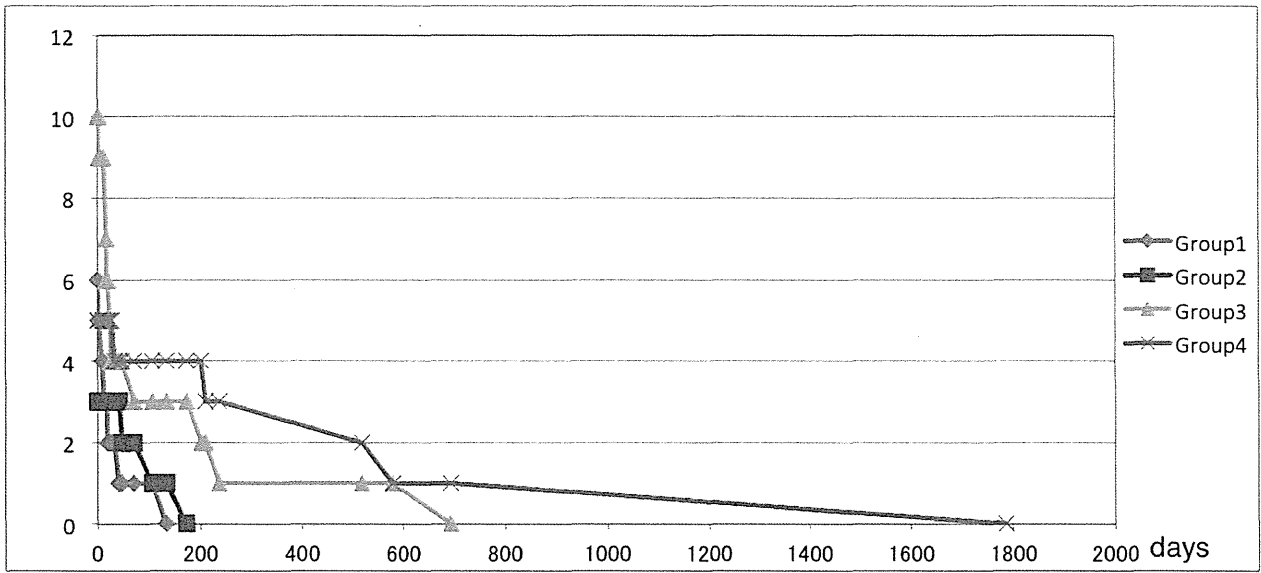
4 del(4)  
\*large

C

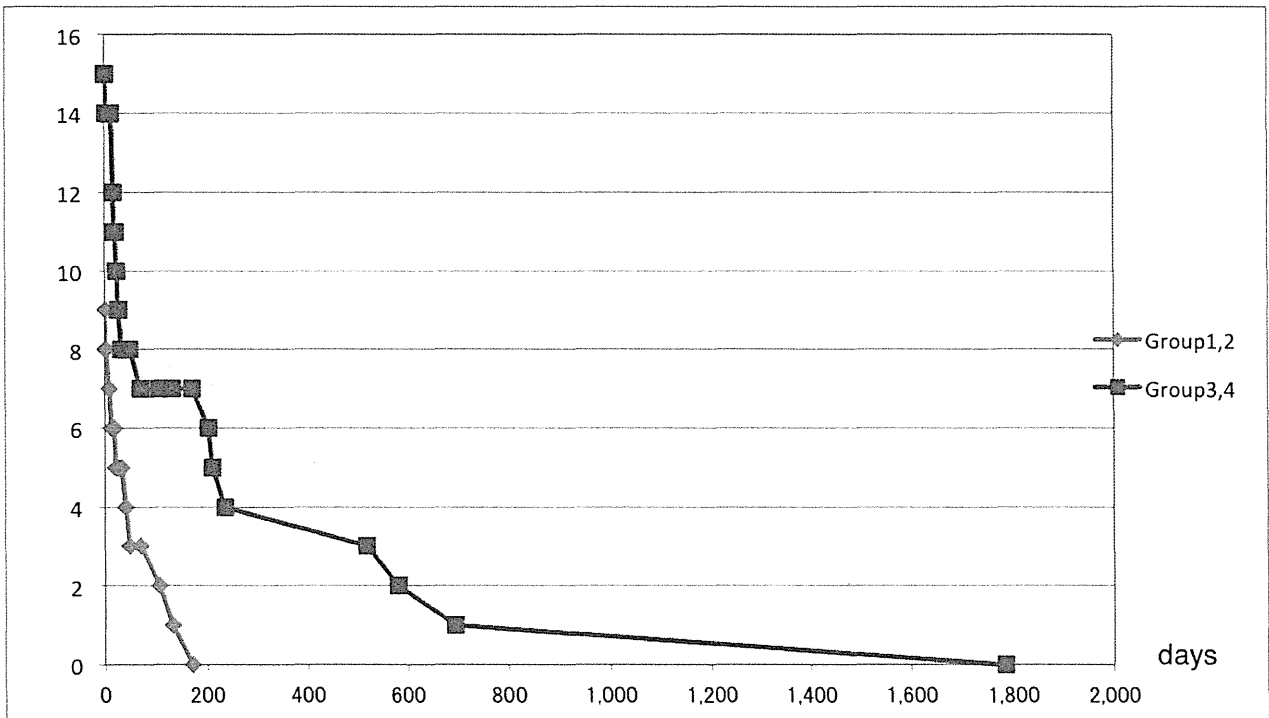


☒ 5

A



B



Comprehensive Clinical Genetics Network Project 包括的臨床遺伝ネットワーク構想：信州から世界へ

# 信州大学医学部附属病院

## 遺伝性・先天性疾患に関する国内最高・世界屈指の診療連携体制

**遺伝子診療部**  
結合組織疾患(エーラスダンロス症候群[古庄型、血管型]、マルファン症候群) 家族性内分泌腫瘍症 染色体異常症

<b>神経内科</b> ・家族性アミロイド ポリニューロパチー ・脊髄小脳変性症 ・シトルリン血症 ・無セルロプラスミン血症	<b>小児科</b> プラダ-ウイリ症候群 知的障害 発達障害	<b>産科婦人科</b> 出生前診断	<b>整形外科</b> 骨系統疾患
	<b>難病支援センター</b> デュシェンヌ型筋ジストロフィー	<b>耳鼻いんこう科</b> 先天難聴	<b>生殖医療センター</b> 生殖補助医療

**リハビリテーション部**  
臨床栄養部  
皮膚科 眼科 形成外科  
循環器内科 心臓血管外科  
糖尿病・内分泌代謝内科  
乳腺内分泌外科

**診療支援 (遺伝カウンセリング等)** **ネットワーク 本部** **遺伝子解析支援**

医師・認定遺伝カウンセラー | 遺伝子解析研究者・技師 | 特別研究員、特別補助員

**先端予防医療センター** トランスレーショナルリサーチ  
早期発見・診断手法の確立 遺伝子、バイオマーカー、脳機能イメージング  
個別化・最適化された介入 医療的リハビリテーション、カウンセリング

近未来医療推進センター | 臨床試験センター：医師主導治験 | 先端細胞治療センター：遺伝子治療、幹細胞治療

**医学部との連携** 病態解析、iPS細胞、リハビリテーション | **信州大学 SHINSHU UNIVERSITY** | **バイオメディカル研究所との連携** 医学部・農学部・繊維学部による境界領域共同研究

**県内医療機関との連携**  
県立こども病院  
信濃医療福祉センター  
稲荷山医療福祉センター  
三才山病院  
地域中核病院 他

遺伝性・先天性疾患に関する  
★世界最高の医療を提供  
★専門家を養成  
★臨床的エビデンスを構築  
★病態を解明し、予防法、治療法を開発

**国内先端医療・研究施設との連携**  
遺伝子単離、病態解明、疾患モデル(マウス、iPS細胞)  
遺伝子治療、再生医療(幹細胞治療)  
国立精神神経医療研究センター  
国立循環器病研究センター 国立成育医療研究センター  
横浜市立大学 京都大学 他

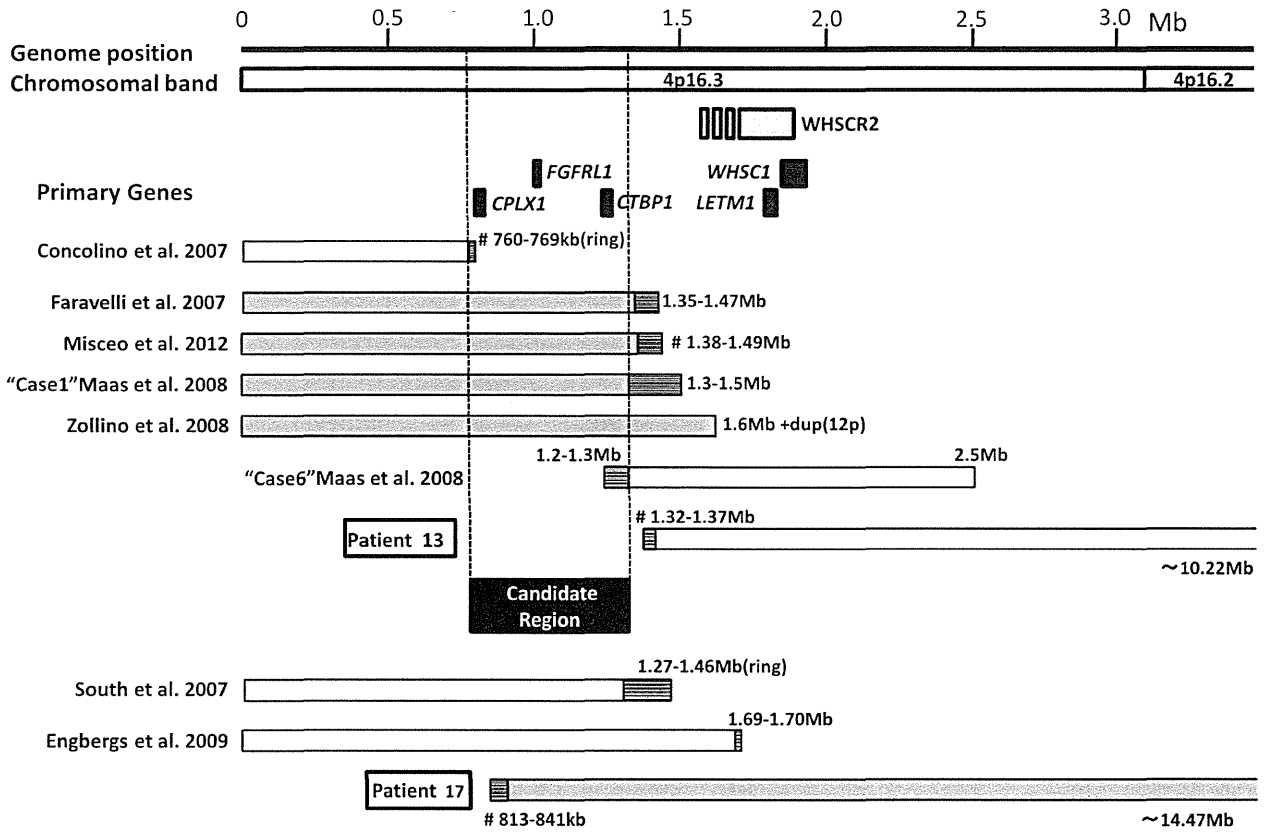
健康福祉部→難病支援センター  
難聴児支援センター  
小児慢性特定疾患  
教育委員会→人権教育・特別支援教育

### 信州から世界へ!!!

結合組織疾患 INSERM  
Ghent University  
John's Hopkins University  
知的障害 Harvard Medical School  
奇形症候群 University of Utah



☒ 7



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

国内既承認薬ライブラリーを用いた治療薬スクリーニング

研究分担者 佐谷秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 教授

**研究要旨**

先天性異常疾患群の治療薬の開発を行うための薬剤スクリーニングシステムを確立し、実施することが、本分担研究の役割である。最終的には、先天性異常疾患の患者由来iPS細胞を用いて詳細な形質変化を見出し、その病的特性を是正できる薬剤を、既承認薬ライブラリーをスクリーニングすることで見出すことを目的とした。そのモデルとして、マルファン症候群の原因遺伝子である*FBNI*に変異を導入したブタの線維芽細胞を用いて実験系を構築し、マルファン症候群患者から樹立したiPS細胞由来の線維芽細胞あるいは血管内皮細胞で薬剤探索を行うためのシステムの構築を行った。

**A. 研究目的**

先天性異常疾患群の治療薬を、既に承認された薬剤の中から見出し、早期に実臨床に応用することが本分担研究の最終的な目的である。具体的には、①本研究事業において取り扱うそれぞれの先天性異常疾患を持つ患者の細胞から線維芽細胞を採取し、iPS細胞を樹立する（研究分担者 赤松らが担当）、②疾患特有の障害が生じる臓器（組織）の細胞へとiPS細胞を分化させ、その細胞の各種特性を正常のiPS細胞から分化させた細胞と比較を行うことで、病的性質を指標化できるバイオマーカーあるいは表現型を明らかにする。③②で見出したバイオマーカーあるいは表現型を評価できるアッセイ系を構築する。④樹立したアッセイ系を用いて、バイオマーカーあるいは表現型を是正できる化合物のスクリーニングを行う。この際、化合物は既に本分担研究者らのグループが樹立している約1500種類の既承認薬を用いて行う。既承認薬は安全性や薬物動態に関するデータが豊富であることから、前臨床試験において良好な結果が得られた場合は、実臨床に応用するまでの障壁が少なく、早期に臨床試験に持ち込むことが可能である。

**B. 研究方法**

iPS細胞を用いたスクリーニングシステムのインフラを構築する目的でブタの遺伝子改変及び核移植技術をベースにして樹立した（明治大学農学部長嶋比呂志教授らより提供を受けた）*FBNI* 遺伝子変異線維芽細胞を用いて、その特性解析を行った。主として細胞の形態観察、サイトカイン産生、細胞外マトリクス産生などを計測し、*FBNI* 遺伝子が変異することで明確に評価できる形質変化について評価を行った。また、既承認薬スクリーニングによって、TGF- $\beta$ シグナルの下流でマトリクス産生などの間葉系性質を抑制できる候補薬を見出したので、それらの*FBNI* 遺伝子変異ブタ線維芽細胞に対する作用を、形態並びに遺伝子発現レベルで検討した。

**C. 研究結果**

線維芽細胞はもともと間葉系の細胞ではある、*FBNI* 遺伝子変異を持つ線維芽細胞は、正常のブタ線維芽細胞に比べて、より間葉系性質が強いことが判明した。特に、フィブロネクチンやコラーゲンなどの細胞外マトリクスの産生が高く、理論通りTGF- $\beta$ シグナルを増強した際に見られる変化に合致することが観察された。

私たちは以前、ヒト網膜色素細胞にTGF- $\beta$ とTNF- $\alpha$ を同時に作用させることで、強い間葉性変化を短時間で誘導できる事を見出した（Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010）。指標としては培養プレート上で通常は単層に増殖する細胞が、TGF- $\beta$ とTNF- $\alpha$ を作用させることで、細胞の凝集塊を作る。その時、多くの細胞外マトリクスの分泌が上昇し、間葉系反応時に発現する転写因子が上昇することを確認している。その凝集塊形成（フォーカス形成と呼ぶ）能を、間葉系性質を定量化するシステムとし、約1500種の既承認薬をスクリーニングした。これらの薬剤の中に、血中濃度と同じ程度あるいは、血中濃度より低い濃度で間葉系性質を阻害できる薬剤を既に4つ見出している。これらの薬剤のうちの一つ（compound A1）は血中濃度値と同程度の範囲で、*FBNI*変異ブタ線維芽細胞の形質並びに遺伝子発現をより上皮性に変化させることを見出した。特に細胞外マトリクスの発現を有意に抑制することがわかり、TGF- $\beta$ を起点とするシグナルが抑制されていることが示唆された。

現在、*FBNI*変異ブタが誕生してきているので、本薬剤の動物実験を開始するための準備を進めている。

**D. 考察**

本分担研究は各疾患患者の細胞から樹立したiPS細胞を用いて標的細胞へと分化させ、それをベースに既承認薬でスクリーニングすることで、実臨床に応用可能な薬剤を、迅速に見出そうとする試みである。しかし現実には、まだ疾患患者からiPS細胞を樹立し、適切な標的細胞に分化させるステップに時間を要したため、ブタの核移植に

基づく変異細胞を用いてアッセイのインフラ構築を行った。

マルファン症候群は細胞外基質蛋白である fibrillin 1 をコードする遺伝子 (*FBNI*) 変異あるいは TGF- $\beta$  受容体の変異を原因とする遺伝性疾患であり、大動脈瘤とこれに伴う大動脈弁閉鎖不全症を伴う。fibrillin 1 は TGF- $\beta$  を細胞外でトラップすることにより、TGF- $\beta$  シグナルの強度を制御する。そのため、*FBNI* 変異や TGF- $\beta$  受容体変異によって、TGF- $\beta$  シグナルが細胞内で過剰になることが、マルファン症候群の病態を形成する重要な原因となっているのではないかと考察される。現実には TGF- $\beta$  の中和抗体や、TGF- $\beta$  の上流に位置するアンジオテンシン II 受容体 1 型 (AT1R) 活性のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) による制御が治療法として有効であることが示唆されている。

私たちは TGF- $\beta$  シグナルが増強した際に、間葉系反応が増強することを、ヒト網膜色素細胞を用いた検討によって明らかにしている (Takahashi et al., *J Biol Chem* 285: 4060-4073, 2010)。本実験系では TNF- $\alpha$  存在下で TGF- $\beta$  シグナルが増強することで、細胞の運動性増加、フィブロネクチンやヒアルロン酸などを中心とした細胞外マトリックスの集積、などの特徴的な変化が誘導され、培養皿上で細胞の集塊形成が安定して見られる。この現象をフォーカス形成と称して報告している。このフォーカス形成能を有意にしかも血中濃度の範囲で抑制する化合物が既承認薬の中に見出されており、これらの薬剤の *FBNI* 変異細胞に対する効果を検討したところ、マトリクス産生など TGF- $\beta$  の下流で活性化されるシグナルが抑制できることが分かった。

また、明治大学の長嶋研では既に *FBNI* 変異ブタが誕生しており、その形質の一部はマルファン症候群と類似の病態であることが分かったので、ブタを用いた前臨床試験を現在計画中である。

今後、本研究で樹立したインフラを用い、①iPS 細胞の樹立、②適切な細胞への分化、③疾患由来細胞の特性検索、④アッセイ系の樹立、⑤薬剤スクリーニング、⑥前臨床試験モデルの構築、⑦前臨床試験による概念の証明、というフローで薬剤開発を進める予定である。

## E. 結論

*FBNI* 変異を持つブタ細胞を用いて TGF- $\beta$  シグナルが活性化することで生じる間葉系性質を抑制できる薬剤の効果を調べ、良好な結果を得た。本研究で構築したインフラにより、今後疾患由来の iPS 細胞を用いて同様の実験を行い、薬剤の取得を目指す。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Arima Y, Hayashi H, Sasaki M, Hosonaga M, Goto TM, Chiyoda T, Kuninaka S, Shibata T, Ohata H, Nakagama H, Taya Y and Saya H: Induction of ZEB by inactivation of RB is a key determinant of the mesenchymal phenotype of breast cancer. *J Biol Chem* 287: 7896-7906, 2012
- 2) Mima K, Okabe H, Ishimoto T, Hayashi H, Nakagawa S, Kuroki H, Watanabe M, Beppu T, Tamada M, Nagano O, Saya H, and Baba H: CD44s regulates the TGF- $\beta$ -mediated mesenchymal phenotype and is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 72: 3414-3423, 2012
- 3) Oshima H, Ishikawa T, Yoshida GJ, Naoi K, Maeda Y, Naka K, Ju X, Yamada Y, Minamoto T, Mukaida N, Saya H and Oshima M: TNF- $\alpha$ /TNFR1 signaling promotes gastric tumorigenesis through induction of Nox1 and Gna14 in tumor cells. *Oncogene* 2013 (doi: 10.1038/onc.2013.356)
- 4) Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H and Kosaki K: Multiple cafe' au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet* 164: 392-396, 2014 (doi: 10.1002/ajmg.a.36288)

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

先天性異常の疾患群の診療指針と治療法開発をめざした  
疾患 iPS 細胞の作製

研究分担者 赤松和土 慶應義塾大学 医学部 講師

研究要旨

先天性異常疾患群領域の難病研究班10班の疾患特異的研究者と、各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、課題を組織的・体系的に解決する。研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。分担者は末梢血由来のiPS細胞が良好に神経分化して神経疾患の症状を再現可能であることを示し、さらにストックと増殖が可能な不死化リンパ芽球から誘導したiPS細胞も同様であることを示した。すなわち今後のiPS細胞の樹立は末梢血が第一選択となり当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックがiPS細胞研究リソースとして用いることができると考えられた。ハイスループットなiPS細胞の樹立方法の確立に成功した。

A. 研究目的

本計画では、先天性異常疾患群領域の難病研究班10班の疾患特異的研究者と、各地の成育医療施設で包括的に先天異常患者の診療に従事しつつ多数班の研究分担者として研究を支えている専門医群の両者を含む重層的・複合的な臨床研究ネットワーク体制を構築し、課題を組織的・体系的に解決する。分担者の研究チーム内での分担研究者の役割は疾患特異的iPS細胞の樹立と蓄積である。

B. 研究方法

1. 本年度は研究リソースとしてのiPS細胞の可能性を広げるため、また、協力患者の拡大を図るために、侵襲の少ない末梢血を用いた以下の方法の最適化を行った。

①末梢血からのiPS細胞の樹立と神経分化

健康成人から末梢血を採取し、CD3陽性のT細胞を純化し、センダイウイルスを用いて遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

②不死化リンパ芽球株からのiPS細胞の樹立と神経分化

健康成人からEBVを用いて作成した不死化リンパ芽球株に遺伝子導入を行いiPS細胞を樹立した。樹立したT細胞由来のiPS細胞を神経分化誘導を行い、疾患解析に用いることが可能かを検討した。

2. 文部科学省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」拠点との連携

H24年度に採択された上記拠点との連携を促進した。本研究班では下記の5課題が共同研究課題として拠点と連携している。

- ① Prader-Willi 症候群患者由来のiPS細胞を用いた疾患発生機序の解明と創薬
- ② Rubinstein-Taybi 症候群iPS細胞を用いた新規治療薬開発
- ③ Angelman 症候群iPS細胞を用いた疾患発症機構の解明と新規治療薬開発
- ④ コステロ症候群の発症機序の解明及び薬物治療法開発
- ⑤ CFC 症候群の発症機序の解明及び薬物治療法開発

3. ハイスループットなiPS細胞の樹立方法の確立

血液細胞・不死化リンパ芽球株からのiPS細胞の樹立方法をさらに簡便化し、多くの症例（～100症例）の体細胞を一度にiPS細胞化する樹立系の確立を目指した。1000個の細胞をセンダイウイルスを用いてリプログラミングし96wellプレート上で約20日間でiPS細胞の樹立を試みた。

(倫理面への配慮)

動物の飼育・管理は慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインを遵守して行われている。また、当研究室におけるヒトES細胞の使用については、文部科学省の「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」に基づき、平成19年10月31日



に「ヒト胚性幹細胞を用いた中枢神経系の再生医学の基礎的研究」として承認され、研究計画はそれに準拠したものとなっている。患者からの iPS 細胞の樹立は「神経疾患患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究」として慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を受けており（2008年6月）、十分な説明の上で患者の同意の下で行われる。他施設との共同研究においては当該施設においても倫理委員会の承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1. 末梢血・不死化リンパ芽球由来 iPS 細胞の神経分化

T 細胞から誘導した iPS 細胞は良好に神経分化誘導が可能であり、十分な数のニューロンが誘導された。また、この細胞をアストロサイトと 30 日間共培養することにより、誘導されたニューロンから活動電位を検出することに成功した。さらに、遺伝性パーキンソン病患者末梢血から誘導した iPS 細胞を神経細胞へ分化誘導し、線維芽細胞由来の iPS 細胞から誘導したニューロンで確認されていたミトコンドリアの機能異常再現することに成功した。これらの結果から T 細胞由来 iPS 細胞は従来の線維芽細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられる。

不死化リンパ芽球から誘導した iPS 細胞も良好に神経分化誘導が可能であり、これまでの解析では EBV による不死化の影響は分化細胞では従来の（不死化していない）血液細胞由来の iPS 細胞と比較して有意な差を認めていない。遺伝性パーキンソン病患者の表現型を同じ患者の不死化リンパ芽球株から樹立した iPS 細胞でも再現した。これらの結果から T 細胞由来 iPS 細胞・不死化リンパ芽球は従来の線維芽細胞由来の細胞と同様に神経疾患の病態解析に使用可能と考えられた。

2. 共同研究医課題の中で Prader-Willi 症候群に関してはこれまで 3 例の iPS 細胞を樹立し、解析が進行中である。Angelman 症候群に関しては 3 検体から iPS 細胞を樹立し、現在使用する細胞株の選定を行っている。

3. ハイスループットな iPS 細胞の樹立方法の確立 1000 個の T 細胞を 96well 上で約 10 日間で iPS 細胞化することに成功した。さらに培地交換のみで約 25 日間で神経細胞への分化誘導を 96well プレート上で行う培養系を開発した。

## D. 考察

末梢血から作製した iPS 細胞は、T 細胞由来だけでなく、不死化リンパ芽球由来線維芽細胞由来の iPS 細胞も、従来の線維芽細胞由来 iPS 細胞とほぼ同様の分化誘導能力を示し、十分に

疾患解析に用いることが出来るのではないかと考えられる。

今後は、より侵襲の低い採血で iPS 細胞が樹立できるという点を患者に周知し、協力を募っていく。受診のタイミングが合わない場合、樹立施設との連携が困難な受診施設では、不死化リンパ芽球化（SRL に依頼可能）を行い。ストックしておくことを検討すべきであろう。現在当研究班内でも不死化リンパ芽球ストックは数多く保有されており、不死化リンパ芽球からの iPS 細胞の樹立および神経分化誘導に成功したことはそれら全てが iPS 細胞研究リソースとして用いることができる可能性を開く重要な結果である。

さらに、今回開発したハイスループットな iPS 細胞の樹立方法の開発により、従来は数症例に限界であった iPS 細胞の樹立を一気に簡略化することができた。この方法を用いて疾患に対する遺伝子異常の寄与が高くない症候群の iPS 細胞を多検体で (>100 症例) 樹立し、統計学的処理を行うことにより従来は不可能であった疾患研究を展開することが可能になる。

## E. 結論

末梢血由来の細胞からの iPS 細胞は線維芽細胞と似た性質を持つことが確認され、検体採取に末梢血を用いることにより、研究協力を得やすいのではないかと考えられた。また、患者血液の不死化リンパ芽球化を予め行っておくことにより、樹立施設へ即時検体が運搬することが難しい施設でも研究参加が可能であると考えられた。さらに、当研究班内ですでに蓄積されている不死化リンパ芽球ストックが iPS 細胞研究リソースとして用いることができると考えられる。また、今回開発した新しいハイスループットな樹立方法を用いることにより、従来不可能であった遺伝子異常の病態への寄与が大きくない疾患に対しても iPS 細胞を用いた疾患研究が可能になると思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsui T, Takano M, Yoshida K, Ono S, Fujisaki C, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H, **Akamatsu W**. Neural stem cells directly differentiated from partially reprogrammed fibroblasts rapidly acquire gliogenic competency. **Stem Cells**. 2012 Jun;30(6):1109-19. (W.A. is Corresponding author)
- 2) Yagi T, Kosakai A, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Nihei Y, Nabetani A, Ishikawa F, Arai Y, Hirose N, Okano H, Suzuki N. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research. **PLoS One**. 2012;7(7):e41572.
- 3) Imamura M, Okuno H, Tomioka I, Kawamura

- Y, Lin ZY, Nakajima R, **Akamatsu W**, Okano HJ, Matsuzaki Y, Sasaki E, Okano H. Derivation of induced pluripotent stem cells by retroviral gene transduction in Mammalian species. **Methods Mol Biol.** 2012;925:21-48.
- 4) Matsui T, **Akamatsu W**, Nakamura M, Okano H. Regeneration of the damaged central nervous system through reprogramming technology: Basic concepts and potential application for cell replacement therapy. **Exp Neurol.** 2012 Oct 1. pii: S0014-4886(12)00378-0.
  - 5) Imaizumi Y, Okada Y, **Akamatsu W**, Koike M, Kuzumaki N, Hayakawa H, Nihira T, Kobayashi T, Ohyama M, Sato S, Takanashi M, Funayama M, Hirayama A, Soga T, Hishiki T, Suematsu M, Yagi T, Ito D, Kosakai A, Hayashi K, Shouji M, Nakanishi A, Suzuki N, Mizuno Y, Mizushima N, Amagai M, Uchiyama Y, Mochizuki H, Hattori N, Okano H. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and alpha-synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. **Mol Brain.** 2012 Oct 6;5(1):35.
  - 6) Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Sasaki T, Yamanaka S, Amagai M, Okano H, Ohyama M. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Ectodermal Precursor Cells Contribute to Hair Follicle Morphogenesis In Vivo. **J Invest Dermatol.** 2013 Jan 15. doi: 10.1038/jid.2013.7. [Epub ahead of print]
  - 7) Nihei Y, Ito D, Okada Y, **Akamatsu W**, Yagi T, Yoshizaki T, Okano H, Suzuki N. Enhanced aggregation of androgen receptor in induced pluripotent stem cell-derived neurons from spinal and bulbar muscular atrophy. **J Biol Chem.** 2013 Jan 30.
  - 8) Ohta S, Imaizumi Y, **Akamatsu W**, Okano H, Kawakami Y. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. **Methods Mol Biol.** 2013;989:193-215. doi: 10.1007/978-1-62703-330-5\_16.
  - 9) Higurashi N, Uchida T, Christoph L, Misumi Y, Okada Y, **Akamatsu W**, Imaizumi Y, Zhang B, Nabeshima K, Mori M, Katsurabayashi S, Shirasaka S, Okano H and Hirose S: A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells. **Mol Brain** 6:19. 2013
  - 10) Kim C, Kim W, Lee H, Ji E, Choe YJ, Martindale JL, **Akamatsu W**, Okano H, Kim HS, Nam SW, Gorospe M, Lee EK: The RNA binding protein, HuD regulates autophagosome formation in pancreatic  $\beta$  cells by promoting autophagy-related gene 5 expression. **J Biol Chem.** 289: 112-121. 2014
  - 11) Bundo M, Toyoshima M, Ueda J, Nemoto-Miyake T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Okada Y, **Akamatsu W**, Kato M, Okano H, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K: Increased L1 Retrotransposition in the neuronal genome in Schizophrenia. **Neuron** 81: 306-313. 2014
  - 12) DeBoer E, Azevedo R, Vega T, Brodtkin J, **Akamatsu W**, Okano H, Wagner G, Rasin MR. Prenatal deletion of the RNA binding protein HuD disrupts postnatal cortical circuit maturation and behavior. **J Neurosci.** (in press)
2. 学会発表  
口頭発表  
(招待講演)
- 1) **赤松和土**: 多能性幹細胞由来神経幹細胞を用いた神経系の再生医療の展望 第116回日本眼科学会総会・シンポジウム13 基礎研究セミナー、2012年4月6日(東京・東京国際フォーラム)
  - 2) **赤松和土**: 日本分子生物学会第12回春期シンポジウム 多能性幹細胞から神経幹細胞を生み出す分子機構とその応用 2012年4月26日
  - 3) **赤松和土**: 幹細胞生物学を応用した神経疾患 病態研究 第53回日本神経学会大会・シンポジウムS(1)\_4: ALS に対する再生医療の開発、2012年5月23日(東京・東京国際フォーラム)
  - 4) **赤松和土**: 招待講演: 多能性幹細胞・神経幹細胞を用いた再生医療と病態解析: 愛知医科大学 細胞治療研究会 2013年3月5日 愛知
  - 5) **赤松和土**: シンポジウム 疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明および治療法確立研究: 神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析: 日本再生医療学会総会 2013年3月22日 横浜
  - 6) **赤松和土**, 岡野 栄之: シンポジウム 45 iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生と創薬研究: iPS technology-based cell therapy for damaged CNS and investigation of neural disorders.: 第90回日本生理学会大会 2013年3月29日東京

- 7) 赤松 和土：特別講演：iPS細胞技術の神経疾患研究・治療への応用 第116回日本小児科学会学術集会2013年4月19日 広島
- 8) 赤松 和土：招待講演：題名未定 第11回横浜小児先端医療セミナー 2013年5月24日 横浜
- 9) 赤松 和土：招待講演：iPS細胞技術を用いた神経系の再生医療と疾患解析 第2回小児泌尿器科研究会 2013年6月1日 東京
- 10) 赤松 和土：招待講演：iPS細胞を使った神経疾患の治療法の開発：第20回東京血管疾患研究所セミナー 2013年6月8日 東京
- 11) 赤松 和土：シンポジウム 疾患iPS細胞と創薬：神経疾患患者由来細胞からの神経系細胞の誘導と病態解析：炎症再生学会 2013年7月2日 京都
- 12) 赤松 和土：シンポジウム：「iPS technology-based regenerative medicine for damaged central nervous system」第11回遺伝子治療学会シンポジウム 遺伝子治療学会 2013年7月6日 岡山
- 13) 赤松 和土：「iPS細胞技術を用いた神経疾患研究と治療」第37回日本血液事業学会総会シンポジウム 2013年10月21日 札幌
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
総合研究報告書

研究全体をカバーする倫理的な共通フレームワークの作成と検体管理に関する研究

研究分担者 増井 徹  
独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部

研究要旨

研究班全体で重要な試料と情報の共有体制を構築するために、本研究では医薬基盤研究所の難病研究資源バンク（以下「難病バンク」）をハブとするネットワーク体制の構築を行った。検体の共有体制として難病バンクは有効であることが示された。また、患者と研究計画を橋渡しすることで、より広い範囲での試料と情報の流通を支援する体制について検討を行い、Webシステムを構築した。

A. 研究目的

難病研究の推進のために、ヒト由来の試料と情報の流通を推し進め、より多くの検体を利用した質の高い研究を行うことを目的とする。そのために必要な施策を本研究班内で推進した。また、患者と研究者・研究計画の橋渡しを行うシステムを構築した。

B. 研究方法

医薬基盤研究所において、難病バンクを構築している。そこで、難病バンクをハブとして用いて、本研究班内の試料と情報の流通・共有について検討した。以下の3つの点について本年度は検討・実施した。

1. 難病患者を診療し、研究のために試料と情報を収集している医師・研究者間と難病バンクを結ぶシステムを構築した。
2. 難病バンクを介して、患者と患者会の活動と iPS 細胞研究計画を橋渡しする Web システムを構築した。
3. 各医師・研究者が構築した患者情報提供用の HP 等の Web システム（ホームページ）を難病バンクへ移管し、難病バンクがそれらを管理することによる、構築した研究者の管理負担を軽減した。1と2においては、倫理審査委員会の審査を最終的な検討の場として用いた。

C. 研究結果

それぞれについて結果を示す。

1. 難病患者由来の試料と情報の収集のハブとして難病バンクが機能できる

かについて検討を行った。検討の結果、ゲノム医療を支える遺伝子検査の確立と普及のために、典型的症例の陽性対照検体の試料と情報を収集する事業を構築することとした。そこで、本研究班に所属する研究責任者である小崎健次郎と分担研究者黒澤健司との協力を得て、医薬基盤研究所及び研究者が所属する機関の倫理審査委員会の審査を受け承認を得て、収集・資源化、分譲を行った。

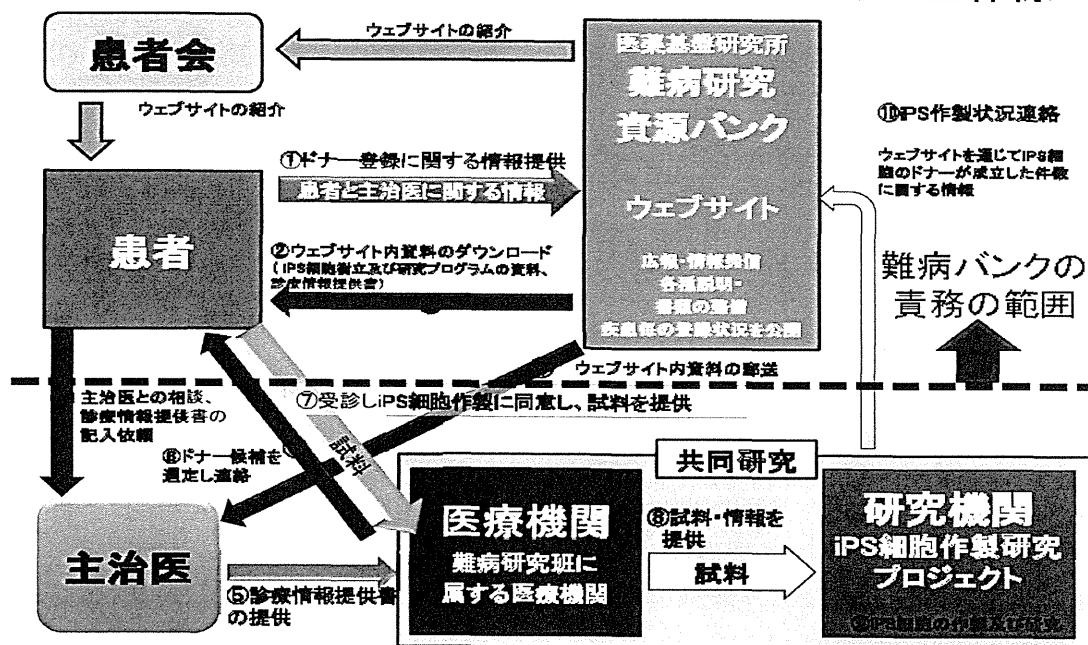
(ア) 本研究における課題は、典型症例の陽性対照試料と情報の収集であることから、遺伝子検査が行われ、当該疾患の原因遺伝子の変異が特定された典型症例である既存試料を病名、性別、年齢、病態（200字のサマリー）とともに、難病バンクに収集するための当該患者或いは代諾者の再同意が必要である。ということは、定期的に来診している患者を対象として、試料と情報を得ることが重要である。

再同意に当たって、難病では少数症例であり、添付された試料情報等により、当該患者の個人識別がなされる可能性が皆無ではないことを説明している。例えば患者情報に詳しい当該疾患の患者会のメンバーにより識別される可能性があることなどについて、説明し、同意を得ることが重要であると考えている。

典型症例の陽性対照 DNA の収集により、ゲノム医療の基盤となる遺伝子検査の開発



## iPS細胞研究協力促進のためのシステム全体像



や維持、或いは企業による参入が支援されると期待される。

2013年度の収集は4検体であり、分譲は6検体行った。

### 2. 患者と研究計画を橋渡しするWebシステムの構築

(ア) 難病バンク、患者へ iPS 細胞研究の情報を発信する。

- ① 研究協力を希望する患者は、Webを通じて、病名、主治医の連絡情報（病院名、住所等）を難病バンクへ登録する。
- ② 患者は興味を持った研究計画等についての情報を Web から得る。
- ③ 難病バンクから、主治医に当該研究計画情報、診療情報提供書ひな型及び当該研究を担当する医師の医療機関の受診手順等の情報を郵送文書により提供する。
- ④ 次回受診した際に、患者は主治医と研究参加について話し合う。
- ⑤ 主治医は診療情報提供書を作成し、当該研究に係る医療機関の受診を手配する。
- ⑥ 医療機関は研究機関との研究計画に従って、提供者を選別し、

患者に通知。これは、受診後或いは、前もって診療情報提供書を得た場合は、当該患者の診療前に行われる可能性がある。

- ⑦ 診療情報提供書の送付等による提供。
  - ⑧ 医療機関は研究計画に従って、インフォームド・コンセントを取得し患者試料を採取し、研究機関に提供する。
  - ⑨ iPS 細胞作製等。
  - ⑩ 医療機関は難病バンクの Web システム経由での研究参加者の数を難病バンクへ通知する。
- (番号は図1の数字に対応する)

(イ) ここには、患者、難病バンク、主治医、医療機関、研究機関が関与するが、個々の研究計画と、難病バンクの活動の関係を、間接的にするように注意した。研究計画との連携は深めたいが、深めると研究計画と難病バンク、主治医等を巻き込んだ大きな形での倫理審査が必要となり、身動きが取れなくなる。そこで、研究計画との関係を最小限度

にすることを旨としてシステムを構築した。

(ウ) 難病バンクが患者個人情報を得ることなく、患者と研究計画を橋渡しするために、患者主治医の連絡情報を得て、主治医と患者の間の話し合いを促進することで、研究計画へ橋渡しを行う。

(エ) 橋渡しを行う研究計画として、本研究班の班員が多く参加している、慶応大学医学部岡野栄之の研究班を一つの例として、システムを構築した。

(オ) 患者にとって研究が進むことは、自分たちの疾患、或いは難病に苦しむ人たちにとっての夢であるという気持ちが育っていることを強く感じる。しかし、その夢と研究から開発、そして患者の届くまでの現実の間のギャップがあることも確かである。そのことをどのように伝え、患者と研究計画を橋渡しするかに心を砕いた。

(カ) 患者にとって、注意を払った無駄な動きのないシステムを構築することが重要である。そこで、研究計画推進のカギとなる、当該iPS細胞研究計画の分担研究者でもある本研究班分担研究者から、iPS細胞研究事業の進捗情報を得るように声掛けを行っている。

(キ) 患者会、患者への広報（チラシ、ポスター等を作成等）を通じて、iPS細胞研究計画の広報を行った。

(ク) 患者が医療機関に受診、或いはドナーとして選定されて以後は、当該iPS細胞研究計画に沿って、試料採取等が進められる。

(ケ) 現在の対象疾患は以下の6疾患である。

- ルビンシュタイン・テイビ（Rubinstein-Taybi）症候群
- プラダーウィリ（Prader-Willi）症候群

- アンジェルマン（Angelman）症候群
- コステロ（Costello）症候群
- シー・エフ・シー（CFC【cardio-facio-cutaneous】）症候群
- ヤング・シンプソン（Young-Simpson）症候群

3. 本研究班の分担研究者が構築した、以下の疾患に対する患者への情報提供サイトを難病バンクへ移管した。今後作成者からの修正を受け入れることを予定している。

- Charge 症候群の理解と将来に向けて
- Rubinstein-Taybi 症候群
- Vater 症候群
- ヤング・シンプソン症候群の診断基準作成と実態把握に関する研究班
- モワット・ウイルソン症候群について

#### D. 考察

難治性疾患が研究対象として成熟するためには

当該患者の試料と情報が、大量に利用できるシステムが必要であることを、研究に係る医師・研究者との対話の中から実感する。

多検体、多症例の試料と情報が研究に利用することがどうして必要であるかを考えると以下の2つのことが重要となる。

- 統計的に有意な研究を行うための多検体、多症例
- 層別化した研究を行うための大きな母集団

本研究から、難病バンクのシステムが介在することで、患者への複数の多様な研究に由来するインフォームド・コンセントの煩雑などを軽減することができることが明らかとなった。しかし、その反面、難病バンクは仲介者としての役割を適切に果たすシステムとならなければならない。特に希少性、解析の詳細性、遺伝情報の識別

性など、試料と情報を共有する体制の構築については、これまで以上に配慮が必要となっている。

このような中で、患者が自ら研究に参加する決断ができる2. で構築したシステムは重要である。実際には、患者が自らの意思で研究に係ることによって、患者の医学研究への理解も進むことを期待している。また、このシステムは今回は iPS 細胞研究と連携したが、その他の研究とも連携し得ると考えられる点で、優れていると考えている。患者がどこからでも、いつでも参加できる Web の活用は今後の重要な課題である。

## E. 結論

難病研究を支えるための試料と情報の流通及び共有においては、以下の3つの品質について考えなければならない。

- ① 物理、化学、生物学的品質
- ② 情報の品質
- ③ 倫理的品質

難病バンクは設立当初より、それらを重視して活動を行ってきた。難病バンクが介在することで、患者と研究計画の係りが間接的になる中で、難病バンクが患者への責任において、③を重視する必要があることも感じている。

また、今後の活動として②の情報の品質を高める努力を行う必要を痛感した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

○増井徹 第10章バイオバンク、シリーズ生命倫理学 11巻 遺伝子と医療編集：玉井真理子、松田純丸善出版 東京 2013 (188-203)

○増井徹 バイオバンクプロジェクトの開始と終了に向けて検討すべき ELSI、平成16年度～平成24年度個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト pp51-67

増井徹 ヒトゲノム研究の規制について Organ Biology 2014 (21) :16-23

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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  
該当なし

## 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

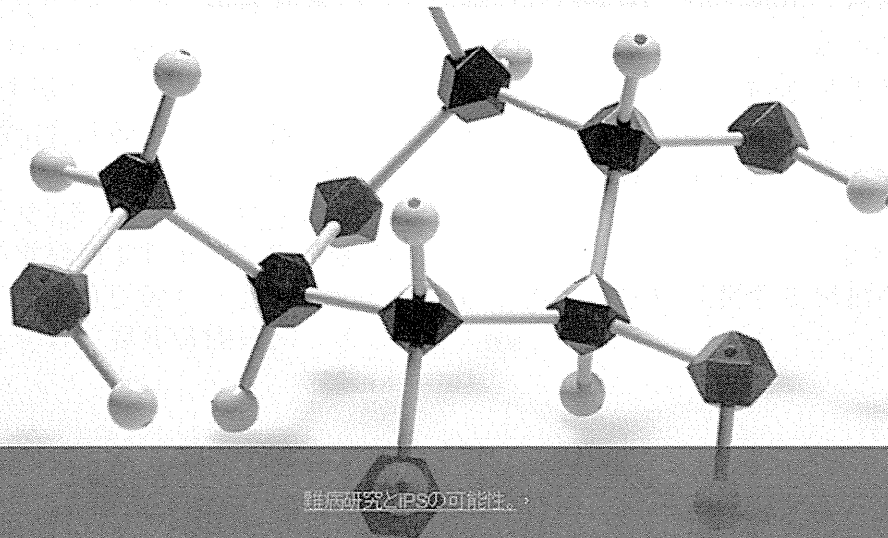
HOME

iPS細胞と難病研究

目的と対象疾患

ウェブサイトへのご登録のお願い

iPSSに協力くださっている皆さま



難病研究とiPSの可能性

ご登録について(患者様用)

### iPS細胞と難病研究とは

iPS細胞を難病研究に活かすことで、難病研究において、どのような研究結果が望めるかをご説明します。

[詳しくはこちら](#)

### iPSSのご説明

患者さまと医師が参加することにより、治療や研究の促進を目指します。

[詳しくはこちら](#)

### ご協力をお願いしている疾患

iPSSでは、特定の先天性異常疾患の患者の皆さまのご協力をお願いしています。

[詳しくはこちら](#)

### iPS細胞研究プログラムに参加する

iPS細胞プログラムに参加して、一つでも多くの難病解決に向けて、患者さま、医師、研究者と一緒に歩んでいきましょう。

[詳しくはこちら](#)



## 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

HOME

iPS細胞と難病研究

目的と対象疾患

ウェブサイトへのご登録のお願い

iPSSに協力くださっている皆様

### iPS研究プログラム登録

※は必須項目となります。

主治医に関する情報	
病院名※	<input type="text"/>
病院郵便番号	<input type="text"/>
病院所在地(都道府県・市町村)※	<input type="text"/>
主治医のお名前※	<input type="text"/>
診療科	選択してください <input type="button" value="v"/>
主治医の連絡先 (電話番号)	<input type="text"/>
患者さまに関する情報	
年齢※	<input type="text"/> 歳
性別※	<input type="radio"/> 男性 / <input type="radio"/> 女性
病名※	選択してください <input type="button" value="v"/>
登録者は患者さま本人でしょうか？ ※	<input type="radio"/> はい / <input type="radio"/> いいえ
ウェブサイトの内容をご確認後、 チェックボックスにチェックを入れてください※	<input type="checkbox"/> 患者さまの情報を難病バンクにご提供いただくことについての目的や方法について理解した。 <input type="checkbox"/> この研究に参加することで、患者さまに直接的な利益はないことを理解した。 <input type="checkbox"/> 紹介状の作成や、疾患専門医を受診する際の費用などは患者さまのご負担になることを理解した。 <input type="checkbox"/> 疾患専門医が、ドナーとして試料をご提供いただく候補者を選定することを理解した。
iPS細胞を作成したという情報を研究協力医療機関から難病バンクに通知することについて※	<input type="radio"/> 認める / <input type="radio"/> 認めない
研究協力医療機関	
受診可能な研究協力医療機関※	選択してください <input type="button" value="v"/>

確認

## 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

HOME

iPS細胞と難病研究

目的と対象疾患

ウェブサイトへのご登録のお願い

iPSSに協力くださっている皆さま

### ご理解していただきたい点

このプロジェクトにご参加いただく患者の皆さまに直接的な利益はありません。しかし皆さまの意思は同じ病気で苦しむ患者の皆さまの将来の医療に貢献するものであると考えています。本プロジェクトでは、患者の皆さまのご意思を主治医や研究に携わる医師や研究者に伝える方法の一つとなります。

#### 【期間について】

・このプログラムの研究期間は、平成26年3月31日までを予定しています。研究期間を変更する場合は、ウェブサイトにおいて連絡いたします。

#### 【費用について】

・ウェブサイトへの情報登録は無料です。情報の提供に対する報酬は支払われません。またかかりつけの主治医ならびに研究協力医療機関への交通費、診療情報提供書(紹介状)の記入を相談する際の主治医への受診及び紹介状の作成にかかる費用(診療情報提供料等)、疾患専門医を受診する際の費用はご負担いただくことになります。・ご登録後、医療機関の受診等には諸経費が発生しますので、特に未成年(20歳未満)の方は、ご家族(医療費等を負担いただく方)とご相談の上、ご登録ください。(実際にドナー候補となり研究に参加する場合、提供のための試料採取にかかる費用が加算されることはございません。iPS細胞研究の試料提供のための費用につきましては、受診された医療機関や個々のケースによって異なりますので、研究協力医療機関・疾患専門医にお問い合わせください)。本プロジェクトの主旨をご理解いただき、提供者の皆さまの善意にもとづいたご協力をよろしくお願いたします。

#### 【試料の提供について】

・本プロジェクトで難病バンクが試料を採取することはできません。従って試料をご提供いただくことはありません。ご登録いただき、研究協力医療機関(疾患専門医)にて、患者の皆さまの試料を提供していただくことになります。その際具体的な研究計画及び試料の提供について説明があります。また、当該医療機関で行われている研究の内容によってご提供いただけない場合もございます。ご了承ください。

#### 【危険性について】

・本プロジェクトの登録により、患者さまにご迷惑がかかることはございません。登録自体は、お申し出によりいつでも取り消しをすることができます。

#### 【登録について】

・ご登録いただいた内容につきまして訂正や追加がございましたらお申し出ください。また登録の取り止めの希望される場合は、いつでも取り消しをすることができますのでその旨をご連絡ください。

・同じ患者さまが重複してご登録されることのないようご注意ください。

#### 【情報の取扱いについて】

・本ウェブサイトにご登録いただきました情報は研究にのみ利用いたします。ただし、研究協力医療機関からの確認等の問い合わせにお答えするためにのみ、一部情報を提供することがありますのでご了承ください。

#### 【情報の管理と保護について】

・患者の皆さま及び主治医の先生方の情報が外部に漏れるようなことはございません。

・ウェブサイトにご登録いただきました情報は、患者さまに関する情報と、主治医に関する情報を別々に管理します。情報は登録された方から削除のお申し出がない限り、研究期間の間、難病バンクで厳重に保管します。

## 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

HOME

iPS細胞と難病研究

目的と対象疾患

ウェブサイトへのご登録のお願い

iPSSに協力くださっている皆さま

### 本プロジェクトへの参加

■iPS細胞樹立及び研究プログラムに参加するために、ご登録をお願いしています。

難病研究のスピードアップと今後の研究の進展に、患者の皆さまのご理解・ご協力が必要です。

患者の皆さまの痛みや苦しみを軽減し、より良い医療を提供するため、現在世界中の医師や研究者が、難病研究に取り組んでいます。一つの病気でも多様な病態があるため、一口に「難病研究」と言っても研究方法や治療法は多岐に渡ります。医師や研究者は日々研究に励んでいますが、より多くの病態を知り難病研究を進め、多様な治療に生かすために、一人でも多く皆さまの積極的なご協力をお願いしたいのです。

とまひえ、すべての難病に対する研究を同時に進めていくことは難しく、多くの患者の皆さまの協力の中から、研究を進める方向を探り、少しずつ研究を進めていくこととなります。

難病研究には患者の皆さまの協力が必要です。

#### 登録をお願いしている疾患

- ・Rubinstein-Taybi(ルビンシュタイン・テイビ)症候群
- ・Prader-Willi(プラダー・ウィリ)症候群
- ・Angelman(アンジェルマン)症候群
- ・Costello(コステロ)症候群
- ・CFC[cardio-facio-cutaneous](シー・エフ・シー)症候群
- ・Young-Simpson(ヤング・シンプソン)症候群

今後拡大していく予定の対象疾患 \*現在ご登録できません

CHARGE(チャージ)症候群、歌舞伎(Niikawa-Kuroki)症候群、Wolf-Hirschhorn(ウオルフヒルシュホーン)症候群、Beckwith(ベックウィス・ヴィーデマン)症候群、Silver-Russell(シルバーラッセル)症候群、第14番染色体父親性ダウンミー症候群、Marfan(マルファン)症候群1型、Loeys Dietz(ロイス・ディーツ)症候群、PCS/MVA 症候群(染色体早期解離/多彩異数性モザイク症候群)

あなたの声が、未来につながる。

疾患特異的IPS細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト

# 先天性および遺伝性疾患患者。 ご家族の皆さまへ

## 対象疾患

- ・ Rubinstein-Taybi (ルビンシュタイン・テイビ) 症候群
- ・ Prader-Willi (ブラダー・ウィリ) 症候群
- ・ Angelman (アンジェルマン) 症候群
- ・ Costello (コステロ) 症候群
- ・ CFC [cardio-facio-cutaneous] (シー・エフ・シー) 症候群
- ・ Young-Simpson (ヤング・シンプソン) 症候群

● IPS細胞を活用した難病研究には、あなたの協力が必要です。

● 現在のところ、左記6疾患の患者さまにIPS細胞研究にご参加いただいております。

独立行政法人 医薬基盤研究所 難病研究資源バンク

〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8

TEL・FAX : 072-641-9019 E-mail : raredis-ips@nibio.go.jp

詳しくはこちらのウェブサイトをご覧ください。

IPSS (Interactive Participation Support System)  
[http://raredis.nibio.go.jp/ips\\_bridge](http://raredis.nibio.go.jp/ips_bridge)

