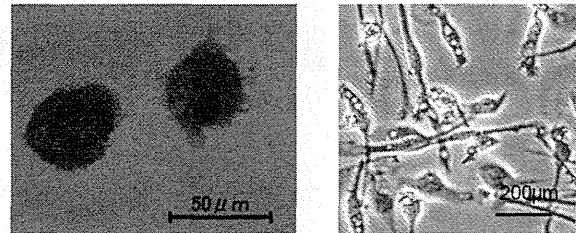


することが考えられているが、iPS 細胞は ES 細胞に比べて、① ヒトの受精卵を使用しないため倫理的な問題が少ない、② 自家移植であれば免疫拒絶のリスクが少ない、というメリットがある。このため、iPS 細胞を用いた再生医療は非常に有望であろうと考えられている。一方、疾患を持つ患者から血液や皮膚線維芽細胞などの体細胞を採取し、これらから iPS 細胞を樹立すると (疾患特異的 iPS 細胞)、この iPS 細胞を患者の罹患細胞へ分化させることにより、患者由来の様々な分化細胞を得ることができる。特に神経疾患や心筋疾患などでは、従来得ることが極めて困難であった神経細胞や心筋細胞を iPS 細胞を経て大量に培養し、解析に用いることが可能となりうる。しかし、iPS 細胞を用いて疾患解析を行うためには、安定した簡便な分化系と適切な解析系の構築が不可欠である。自己炎症性疾患の病態には単球や好中球などの自然免疫系の免疫担当細胞が深く関わっているため、本稿では、疾患特異的 iPS 細胞を用いた解析に適した血球分化系の開発と、それを用いた血液・免疫疾患の解析例を示し、今後の展開についてまとめたい。

I. iPS 細胞と分化系

疾患 iPS 細胞研究に必要な要素として、① 疾患 iPS 細胞、② これに対応する対照 iPS 細胞、③ 適切な分化系、④ 機能評価系、が挙げられる。分化系については、ヒト ES 細胞の分化系が応用できることが多いが、目的の細胞が得られない場合、独自に開発する必要がある。分化系が適切に評価できれば、④ 機能評価系については、マウスやヒトプライマリ細胞の実験系を用いることが可能になる。

自己炎症性疾患の解析に iPS 細胞を用いるためには、自然免疫系の免疫担当細胞、つまり好中球



樹状細胞

マクロファージ

図1 ヒト iPS 細胞より誘導した樹状細胞・マクロファージ

ヒト iPS 細胞より血球前駆細胞、単球をへて上記の細胞を高純度で得ることができる。

(筆者提供)

や単球を分化させる系を確立する必要がある。ヒト ES/iPS 細胞からの血球分化系は様々な手法が開発されているが、多くは血清のロットに依存したり、フィーダー細胞が必要であったりして、系が安定しないのが問題である。疾患解析には、系が安定しており、かつ分化段階をステップワイズに観察できるものが望ましいと考えた。この点を念頭に置いて、血球分化系の開発を行った。我々の開発した分化系では、赤血球・巨核球・骨髄球の三系統への分化が可能であり、また胎児造血の状態 (胎児ヘモグロビン陽性赤芽球) を得ることもできるため、特に胎児・新生児血液疾患の解析に有用であると考えている³⁾。また、この分化系を改変して、単球系細胞を分化誘導する系を新たに開発した⁴⁾。この系で誘導した単球は機能的であり、抗原取り込み能、サイトカイン産生能などを有する。さらに、この単球を樹状細胞やマクロファージへと分化させることができ、樹状細胞の T 細胞刺激能や、マクロファージの M1/M2 サブタイプへの分化能などを検討することができる。これらの分化系を用いて、自己炎症性疾患の iPS 細胞を用いた病態解析を進めている (図1)。

II. 疾患 iPS 細胞を用いた CINCA 症候群の機能解析

iPS 細胞の重要な特徴は、それぞれのクローンがソースとなる単一の体細胞に由来するという点である⁵⁾。この特徴を活かすことにより、ある個人から遺伝的差異のある複数の体細胞集団からなる場合に、個々の集団を代表する細胞を取り出すことができる。自己炎症性疾患である CINCA 症候群 (慢性乳児神経皮膚関節炎症候群) では、患者は *NLRP3* 遺伝子の変異により生じる過剰な interleukin-1 β (IL-1 β) 産生により慢性の全身性炎症を呈する。しかし、30 ~ 40% の患者では通常のゲノムシーケンシングでは *NLRP3* の変異がみつからず、これらの患者では *NLRP3* 変異が低頻度体細胞モザイクとして存在することが知られている^{6), 7)}。しかし、*NLRP3* 変異細胞の比率が 10% 程度でも表現型は全身の細胞に変異を持つ患者と遜色ないため、この低頻度の *NLRP3* 変異陽性細胞のみが疾患に責任があるのか、未知の変異が全ての体細胞に存在し、全ての細胞が過剰に IL-1 β を分泌しているのかは不明であった。我々は、モザイク型 CINCA 症候群患者より iPS 細胞を樹立し、*NLRP3* 変異ありクローンと変異なしクローンをそれぞれマクロファージに分化させて表現型を比較し、*NLRP3* 変異細胞のみが特徴的な表現型を呈することを確認し、体細胞モザイクにおける *NLRP3* 遺伝子変異の働きを明らかにすることに成功した⁸⁾ (図 2)。

体細胞モザイクとして *NLRP3* 変異を持つ 2 人の CINCA 症候群患者から皮膚線維芽細胞を得て、iPS 細胞を樹立した。これらの患者の線維芽細胞の *NLRP3* コーディング領域の変異を確認し

たところ、患者 1 の 34% の細胞が変異陽性であり、患者 2 では 9.8% が陽性であった。また、単離された iPS クローンの変異を確認したところ、患者 1 から得た 28 クローンのうちの 12 クローン (43%)、および患者 2 から得た 30 クローンのうちの 3 クローン (10%) に、*NLRP3* 遺伝子のヘテロ変異が確認された。残りのクローンは変異が見つからず、野生型と考えた。変異型 *NLRP3* の頻度は線維芽細胞および iPS 細胞で同程度であった。

それぞれの患者から変異型クローン 3 つ、野生型クローン 3 つずつを選び、患者由来の iPS 細胞の単球/マクロファージ系統への分化を試みた。iPS 細胞由来マクロファージの遺伝子発現プロファイルを確認したところ、由来 iPS 細胞クローンより血液由来のマクロファージに近いグローバルな遺伝子発現パターンを示した。また、食細胞機能を比較するため、グラム陽性のリステリア菌 (*Listeria Monocytogenes*) を iPS 細胞由来マクロファージに感染させたところ、変異型および野生型 iPS 細胞由来マクロファージはいずれも同程度の食菌能を示した。これらのデータから、モザイク型 CINCA 患者に由来した変異型および野生型 iPS 細胞由来マクロファージは、遺伝子発現、表面マーカー表現および食細胞機能などの評価では同等の表現型を呈することが分かった。

正常なマクロファージでは、IL-1 β 分泌は 2 つのシグナルを要する。IL-1 β の前駆タンパクの発現誘導に必要なリポ多糖類 (LPS) と、*NLRP3* を含むタンパク複合体を活性化するアデノシン三リン酸 (ATP) などの 2nd signal である。一方 CINCA 症候群患者の単球/マクロファージでは、変異型 *NLRP3* が構成的に活性化しているため、

CINCA 症候群 (慢性乳児神経皮膚関節炎症候群)
LPS (リポ多糖類)

IL-1 β (interleukin-1 β)
ATP (アデノシン三リン酸)

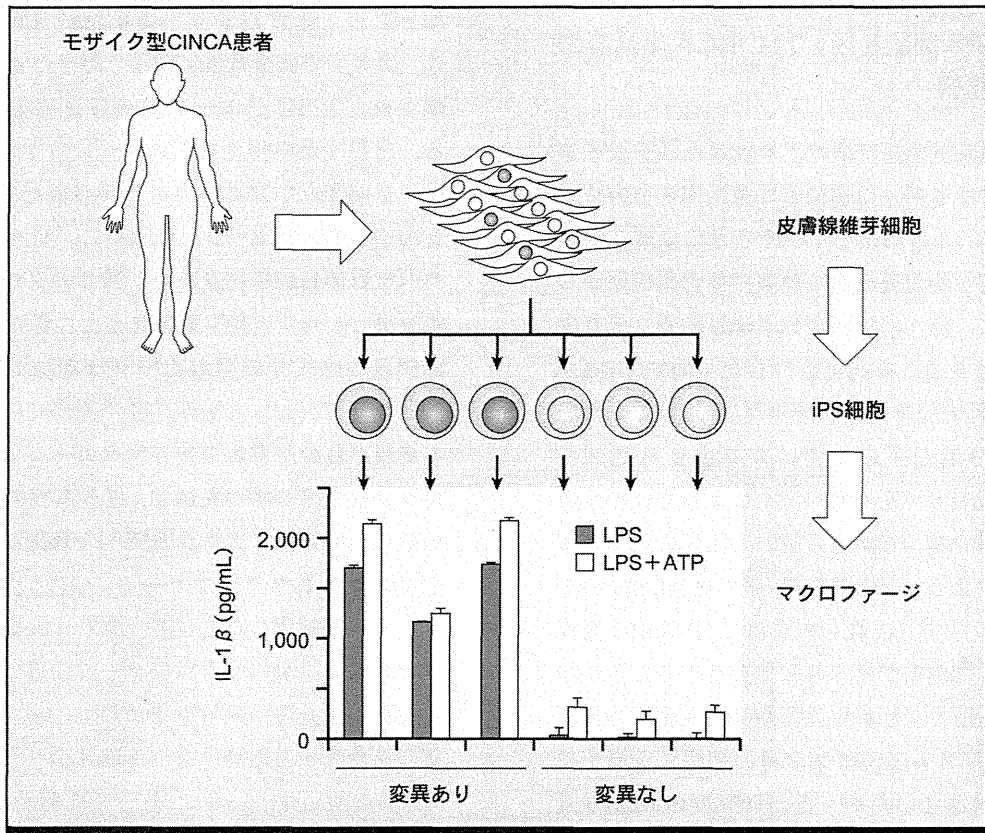


図2 iPS 細胞を用いたモザイク型 CINCA 症候群の解析

iPS 細胞を用いることにより、モザイク患者の一つ一つの体細胞に由来する細胞機能を評価することができる。

(文献8より)

LPS 単独刺激のみで、強力な IL-1 β 分泌が誘導される。実際、未治療の CINCA 症候群患者からの単球あるいは単核球では、IL-1 β 分泌が亢進しており⁹⁾、これによって持続的な炎症が惹起されている。我々は、疾患特異的な表現型として、IL-1 β 分泌の評価を行った。LPS および ATP 刺激時の細胞上清における IL-1 β 量を定量したところ、野生型では LPS と ATP の刺激がどちらも必要であったのに対し、変異型のクローンは全て LPS 単

独のみで有意に IL-1 β を産生していた。IL-6 や TNF (tumor necrosis factor) といった他の炎症性サイトカイン産生量は野生型と変異型の間で同程度であった。これらのデータにより、体細胞モザイクの CINCA 症候群患者の体内で起こっている IL-1 β 過剰産生が、主として *NLRP3* 変異細胞によって引き起こされることが証明された。

次に、これらの細胞を用いて薬剤スクリーニングが可能か、ということを検証するため、この系

TNF (tumor necrosis factor)

において、様々な阻害剤の効果を検討したところ、カスパーゼ1阻害薬やカテプシンB阻害薬など、IL-1 β の産生を抑制することが知られている薬剤は患者iPS由来マクロファージのIL-1 β 産生も抑制することが示された。同時に他の炎症性サイトカインであるIL-6やTNFの産生を確認したところ、IL-1 β を特異的に抑制することが確認された。したがって、変異型iPS細胞由来マクロファージを用いて実際に様々な薬剤候補化合物のスクリーニングが可能であることが示唆された。

III. 疾患特異的 iPS 細胞の課題

疾患特異的 iPS 細胞には多くの可能性があるが、現状では多くの疾患特異的 iPS 細胞の報告は“疾患モデリング”に留まっている。iPS 細胞技術を用いて、疾患の病態生理を深く解析するためには、解決すべき課題が存在する。第一の問題は、ヒト iPS 細胞から誘導された血球の機能が完全ではなく、特に機能的な血球系幹細胞を誘導する方法が確立されていないことである。そのため、血球系幹細胞の機能欠損に由来する疾患の解析は困難である。第二の問題は、ある患者から樹立した複数 iPS 細胞クローンについて、クローン間表現型のばらつきが存在していることである。このばらつきが大きいと疾患に関連した真の表現型の解析が困難になる。最後に、幾つかの疾患、特に Fanconi 貧血などの DNA 修復異常症などでは iPS 細胞の樹立自体が難しいことがある。このような場合は、一旦遺伝子修復を行って iPS 細胞を樹立し、その後導入遺伝子を除去するなど、特殊な方法が必要になるかもしれない。また、iPS 細胞を用いた創薬における課題としては、例えば神経細胞や心筋細胞では多彩な神経種が混在したり、心房筋と心室筋が混在するなど、細胞の分化が不均一であるうえに、これらの細胞の純化が困難であ

る点などが挙げられる。我々の血球細胞分化系は、多数の細胞を簡便に純化できるため、創薬のプラットフォームとして好適であると考えている。

以上のような課題もあるものの、疾患 iPS 細胞を用いることにより、疾患の表現型の少なくとも一部は試験管内で再現可能であることが次々と証明されている。また、NLRP3 を標的にした治療法開発は、様々な NLRP3-IL-1 β 異常に関連する慢性炎症性疾患に対する治療薬開発につなげることができる点で意義が大きいと考えている。患者 iPS 細胞を用いた研究によって、様々な自己炎症性疾患の病態解析と治療薬開発が進展することを期待している。

文 献

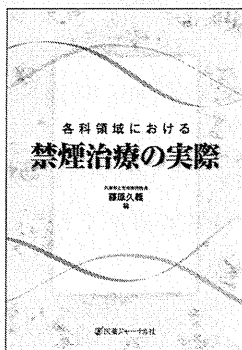
- 1) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 : 663-676, 2006.
- 2) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 : 861-872, 2007.
- 3) Niwa A, Heike T, Umeda K et al : A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS One* 6 : e22261, 2011.
- 4) Yanagimachi MD, Niwa A, Tanaka T et al : Robust and Highly-Efficient Differentiation of Functional Monocytic Cells from Human Pluripotent Stem Cells under Serum- and Feeder Cell-Free Conditions. *PLoS One* 8 : e59243, 2013.
- 5) Hanna J, Markoulaki S, Schorderet P et al : Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 133 : 250-264, 2008.
- 6) Saito M, Nishikomori R, Kambe N et al : Disease-associated CIAS1 mutations induce monocyte death, revealing low-level mosaicism in mutation-negative cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *Blood* 111 : 2132-

2141, 2008.

- 7) Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R et al : Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 52 : 3579-3585, 2005.
- 8) Tanaka T, Takahashi K, Yamane M et al : Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.

Blood 120 : 1299-1308, 2012.

- 9) Aksentjevich I, Nowak M, Mallah M et al : De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) : a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 46 : 3340-3348, 2002.



各科領域における 禁煙治療の実際

兵庫県立尼崎病院院長 藤原 久義 編

A5判 184頁 定価 3,360円 (本体 3,200円+税5%) 送料実費
ISBN978-4-7532-2432-6 C-3047

おもな内容

総論

- 1 喫煙は病気, 喫煙者は患者
—ニコチン依存症から全身病へ—
- 2 世界の禁煙 (喫煙規制対策) の流れと
わが国の現状比較
- 3 タバコ依存の脳内メカニズム

各論 I 禁煙治療の基本

- 1 禁煙治療への導入と非薬物治療
- 2 禁煙治療薬
- 3 禁煙治療を保険診療で始めるには

各論 II 各科領域の禁煙治療の実際

- 1 循環器科領域
- 2 呼吸器科領域
- 3 消化器科領域における禁煙指導の
現状について
- 4 精神科領域
- 5 皮膚科領域
- 6 歯科・口腔外科領域
- 7 麻酔科 (周術期) 領域
- 8 産科婦人科領域
- 9 小児科領域
- 10 耳鼻咽喉科における禁煙指導の実際
- 11 泌尿器科における禁煙治療の実際

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-1-33353
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

疾患特異的iPS細胞を用いた難治性血液・免疫疾患の病態解析

Disease modeling by using iPS cells from hematological and immunological disorders



齋藤 潤 (さいとう めぐむ)
1997年京都大学医学部卒業。2008年京都大学大学院卒業、博士(医学)取得。
'12年より現職(准教授)。研究テーマ：iPS細胞を用いた難治性疾患の病態解析と治療法開発

齋藤 潤

京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門

Key Words: iPS細胞, 血流疾患, 免疫疾患

■ Abstract ■

人工多能性幹細胞 (inducible Pluripotent Stem cells: iPS細胞) とは、京都大学の山中らによって樹立された体細胞より誘導可能な多能性幹細胞の一種である。疾患を持つ患者から血液や皮膚線維芽細胞などの体細胞を採取し、これらからiPS細胞を樹立すると (疾患特異的iPS細胞)、このiPS細胞を患者の罹患細胞へ分化させることにより、患者由来の様々な分化細胞を得、疾患解析や創薬へ応用することができる。しかし、iPS細胞を用いて疾患解析を行うためには、安定した簡便な分化系と適切な解析系の構築が不可欠である。本稿では、疾患特異的iPS細胞を用いた解析に適した血球分化系の開発と、それを用いた血液・免疫疾患に対する疾患特異的iPS細胞を用いた研究について紹介する。

■ はじめに

医学にとって臨床と研究は車の両輪であるが、特に血液・免疫系のような内科的疾患の診断・治療にあたっては、その戦略が高度化するにつれて、個々の治療法の科学的裏付けを認識することが非常に重要になっている。本稿では、疾患研究への研究的アプローチとして、血液・免疫疾患に対する疾患特異的iPS細胞を用いた研究について紹介する。

人工多能性幹細胞 (inducible Pluripotent Stem cells: iPS細胞) とは、京都大学の山中らによって樹立された体細胞より誘導可能な多能性幹細胞の

一種である^{1, 2)}。その詳細については他項に譲るが、疾患を持つ患者から血液や皮膚線維芽細胞などの体細胞を採取し、これらからiPS細胞を樹立すると (疾患特異的iPS細胞)、このiPS細胞を患者の罹患細胞へ分化させることにより、患者由来の様々な分化細胞を得、疾患解析や創薬へ応用することができる。しかし、iPS細胞を用いて疾患解析を行うためには、安定した簡便な分化系と適切な解析系の構築が不可欠である。本稿では、疾患特異的iPS細胞を用いた解析に適した血球分化系の開発と、それを用いた血液・免疫疾患の解析例を示し、今後の展開についてまとめたい (図1)。

■ 血液・免疫疾患における

疾患特異的iPS細胞のメリット

ヒト疾患研究は、ヒトプライマリ検体を得て行うことができるのが望ましいが、様々な制約からそれが難しいことがほとんどである。血液疾患では採血により検体を得ることが可能であるが、繰り返して検体採取を行うことは患者の負担が大きく、新生児や胎児期に発症する疾患について、検体を得ることは困難である。さらに、血球系細胞

■ Megumu K. Saito
Center for iPS cell Research and Application Kyoto University

は治療やサイトカイン環境などに影響を強く受けるため、実験系の信頼性にも問題が生じうる。

疾患特異的iPS細胞は、ヒトプライマリー細胞に近い機能を持つ細胞を誘導でき、様々な細胞種に分化が可能である。また、ヒトES/iPS細胞の遺伝子改変技術も進歩しており、疾患iPS細胞をさらに遺伝的に改変することも可能になっている。したがって、上記の様々な方法を補完する手法として、疾患解析・創薬など、疾患モデルを応用した研究を推進しうるツールになると考えられる。

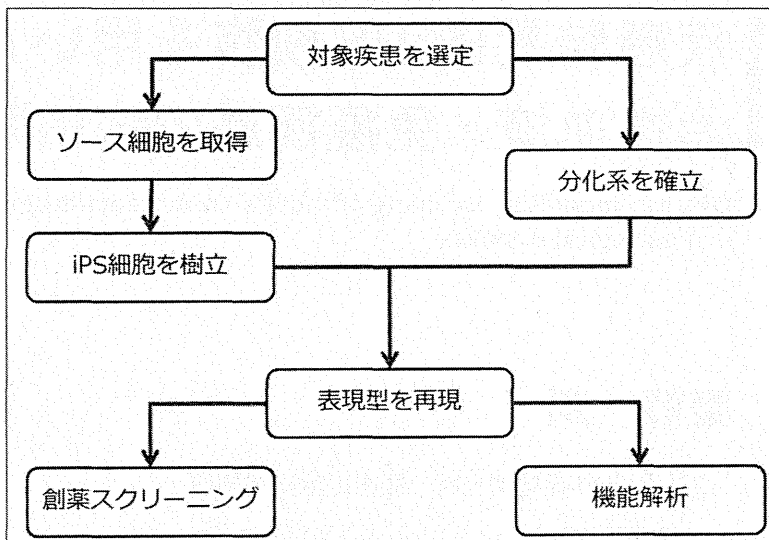


図1 疾患特異的iPS細胞研究の流れ

■iPS細胞と分化系

血液・免疫疾患の解析にiPS細胞を用いるためには、血球細胞、つまり造血前駆細胞や成熟血球(白血球・赤血球・血小板)を分化させる系を確立する必要がある。ヒトES/iPS細胞からの血球分化系は様々な手法が開発されているが、多くは血清のロットに依存したり、フィーダー細胞が必要であったりして、系が安定しないのが問題である。疾患解析には、系が安定しており、かつ分化段階をステップワイズに観察できるものが望ましいと考えた。この点を念頭に置いて、血球分化系の開発を行った。我々の開発した分化系では、赤血球・巨核球・骨髄球の三系統への分化が可能である³⁾。この分化系では、各種血球細胞への多分化能を有した造血前駆細胞を効率よく得ることも可能である。さらに、この分化系を改変して、単球系細胞を分化誘導する系を新たに開発した⁴⁾。この系で誘導した単球は機能的であり、抗原取り込み能、サイトカイン産生能などを有する。さらに、この単球を樹状細胞やマクロファージへと分化させることができ、樹状細胞のT細胞刺激能や、マクロファージのM1/M2サブタイプへの分化能などを検討することができる。これらの分化系を用いて、血液・免疫疾患のiPS細胞を用いた病態解析を進めている。

■血液・免疫疾患の疾患特異的iPS細胞 (表)

血液疾患として最初に報告されたのは、まれな先天性骨髄不全症であるFanconi貧血の疾患特異的iPS細胞である。Rayaらは、Fanconi貧血患者由来の線維芽細胞に遺伝子修復を施した後に初期化を行い、iPS細胞を得ることができたが、未修復の線維芽細胞からiPS細胞を樹立することはできなかったという。このことは、Fanconi貧血で欠損している経路が初期化に重要であることを示している。

一方で遺伝子修復を行ったiPS細胞クローンを血球分化させたところ、正常に分化したため、iPS細胞を用いた遺伝子治療の可能性も示された。最近、Mullerらが、Fanconi貧血患者線維芽細胞を用いて、非常に低い効率ながら遺伝子修復を行わずにiPS細胞が樹立できることを報告している。

サラセミアは最も高頻度に見られる遺伝性貧血であり、 β グロビン遺伝子変異により発症する。サラセミア疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝子治療のモデルが提唱されている。Wangらは相同組み替えによって β サラセミア患者由来iPS細胞の遺伝子修復を行い、これを血球系前駆細胞へ分化させ、マウスに輸注することでヘモグロビンレベルが回復すると報告している。Papapetrouは β グロビン遺伝子をレトロウイルスでiPS細胞に組み込み、赤芽球前駆細胞で発現させることに成功している。鎌状

赤血球症においても、同様にiPS細胞を用いた遺伝子修復モデルが提唱されている。

免疫疾患については、食細胞機能異常による免疫不全症である慢性肉芽腫症患者由来のiPS細胞が2つの研究グループによって報告されている。疾患特異的iPS細胞より分化させた好中球では刺激に対する活性酸素の産生応答が傷害されており、患者の病態の一部が再現されていた。

また、血液系悪性疾患として、慢性骨髄性白血病由来のiPS細胞が樹立されている。いずれの報告においてもソースとなった体細胞に存在した9;22転座がiPS細胞においても保持されていた。興味深いことに、初期化後のiPS細胞クローンはimatinibに対する反応性を失っており、血球分化によってoncogene addictionは回復したという。

iPS細胞の重要な特徴は、それぞれのクローンがソースとなる単一の体細胞に由来すると言うことである⁵⁾。この特徴を活かすことにより、ある個人から遺伝的差異のある複数の体細胞集団からなる場合に、個々の集団を代表する細胞を取り出すことができる⁶⁾。我々は、代表的な自己炎症性疾患であるCINCA症候群患者のうち、責任遺伝子のNLRP3変異を体細胞モザイクとして持つ患者よりiPS細胞を樹立し、NLRP3変異ありクローンと変異なしクローンをそれぞれマクロファージに分化させて表現型を比較し、NLRP3変異細胞のみが特徴的な表現型を呈することを確認し、体細胞モザイクにおけるNLRP3遺伝子変異の働きを明らかにすることに成功した⁶⁾ (図2)。

表 血液・免疫疾患の疾患特異的iPS細胞の報告例

疾患名		参考文献
骨髄不全症候群	Fanconi 貧血	Raya, A. et al. Nature. 460, 53-59 (2009). Muller, L. U. et al. Blood 119, 5449-5457 (2012)
先天性貧血	β サラセミア	Wang, Y. et al. Cell. Res. 22, 637-648 (2012). Wang, Y. et al. Cell. Res. 19, 1120-1123 (2009). Papapetrou, E. P. et al. Nat. Biotechnol. 29, 73-78 (2011).
	鎌状赤血球症	Zou, J. et al. Blood. 118, 4599-4608 (2011). Ye, L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 9826-9830 (2009). Sebastiano, V. et al. Stem. Cells. 29, 1717-1726 (2011).
先天性免疫不全症	慢性肉芽腫症	Zou, J. et al. Blood. 117, 5561-5572 (2011). Jiang, Y. et al. Stem. Cells. 30, 599-611 (2012).
	重症先天性好中球減少症	Hiramoto, T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 110, 3023-3028 (2013).
自己炎症症候群	CINCA 症候群	Tanaka, T. et al. Blood 120, 1299-1308 (2012).
染色体異常症	ダウン症	Chou, S. T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, 17573-17578 (2012) Maclean, G. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, 17567-17572 (2012)
悪性疾患	慢性骨髄性白血病	Hu, K. et al. Blood. 117, e109-e119 (2011). Carette, J. E. et al. Blood. 115, 4039-4042 (2010). Kumano, K. et al. Blood. 119, 6234-6242 (2012).
	若年性骨髄単球性白血病	Gandre-Babbe, S. et al. Blood 121, 4925-4929 (2013).

■疾患特異的iPS細胞の課題

iPS細胞技術を用いて、疾患の病態生理を深く解析するためには、解決すべき課題が存在する。血液疾患解析における最大の問題は、ヒトiPS細胞から誘導された血球の機能が完全ではなく、特に機能的な血球系幹細胞を誘導する方法が確立されていないことである。そのため、血球系幹細胞の機能欠損に由来する疾患の解析は困難である。また、幾つかの疾患、特にFanconi貧血などのDNA修復異常症などではiPS細胞の樹立自体が難しいことがある。

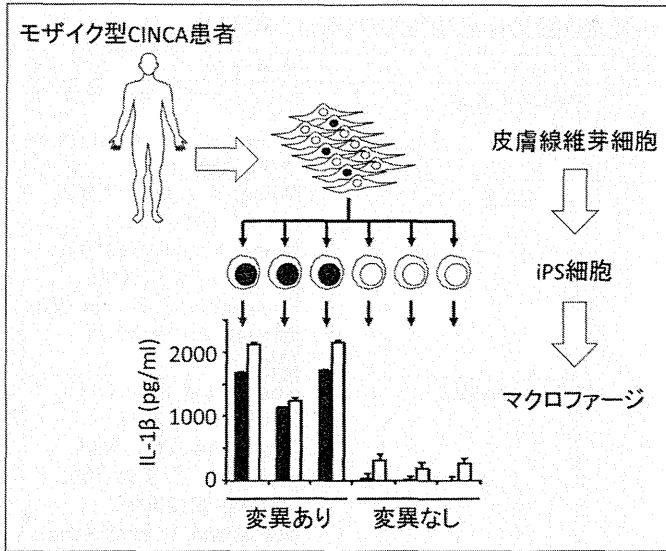


図2 iPS細胞を用いたモザイク型CINCA症候群の解析

以上のような課題もあるものの、疾患iPS細胞を用いることにより、疾患の表現型の少なくとも一部は培養皿の中で再現可能であることが次々と証明されている。患者iPS細胞を用いた研究によって、

様々な疾患の病態解析と治療薬開発が進展することを期待している。

文献

- 1) Takahashi, K. *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861-872, doi:10.1016/j.cell.2007.11.019 (2007).
- 2) Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126, 663-676, doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024 (2006).
- 3) Niwa, A. *et al.* A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. *PLoS one* 6, e22261, doi:10.1371/journal.pone.0022261 (2011).
- 4) Yanagimachi, M. D. *et al.* Robust and Highly-Efficient Differentiation of Functional Monocytic Cells from Human Pluripotent Stem Cells under Serum- and Feeder Cell-Free Conditions. *PLoS one* 8, e59243, doi:10.1371/journal.pone.0059243 (2013).
- 5) Hanna, J. *et al.* Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 133, 250-264 (2008).
- 6) Tanaka, T. *et al.* Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. *Blood* 120, 1299-1308, doi:10.1182/blood-2012-03-417881 (2012).

News (学会情報)

第34回日本肥満学会のご案内

開催日：10月11日（金）～12日（土）

代表者：門脇 孝（東京大学教授）

会場：東京国際フォーラム

テーマ：英知を結集した肥満症の克服～世界をリードする我が国の肥満症研究～

特別講演2/ Special Lecture 2

Mitochondrial function, metabolism and aging

ミトコンドリアの機能・代謝とエイジング

Prof. Johan Auwerx

Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Switzerland

特別講演3 / Special Lecture 3

The ambient temperature during early post-natal development modulates adiposity in adult mice.

新生児早期の環境温度は成体マウスの肥満を規定する

Prof. Leslie P. Kozak

Institute of Animal Reproduction and Food Research Polish Academy of Sciences, Poland

特別講演4 / Special Lecture 4 *APDO symposium 2013と共催

Molecular regulation of brown fat cell fate

褐色脂肪細胞の運命決定の分子制御メカニズム

Dr. Patrick Seale

University of Pennsylvania, USA

シンポジウム1

肥満症の病態と診断のコンセンサス

シンポジウム2

栄養素とエネルギー代謝

シンポジウム3

白色・褐色脂肪細胞研究の最前線

事務局連絡先：東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

