

課題番号： 21 委-3

研究課題名： 精神・神経疾患の iPS 細胞を用いた診断・治療法の開発に関する戦略的研究

主任研究者： 荒木 敏之（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第五部）

分担研究者： 和田 圭司（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部） 田賀 哲也（東京医科歯科大学難治疾患研究所 先端分子医学研究部門） 高橋 淳（京都大学 再生医科学研究所 生体修復応用分野） 六車 恵子（理化学研究所 発生再生科学総合研究センター細胞分化・器官発生研究グループ） 鈴木 友子（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部） 増山 典久（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部） 青木 正志（東北大学病院 神経内科） 赤澤 智宏（東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 生体検査科学専攻 分子生命情報解析学分野 平成 22 年度～） 奥田 晶彦（埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 発生・分化・再生部門 平成 22 年度～） 木山 博資（大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学講座 平成 21 年度のみ参加）

研究協力者： 村田 美穂（国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科）

1 平成 22 年度の研究成果

当センター内班員のグループにおけるヒト iPS 細胞の誘導に関しては、市販の線維芽細胞を用い、特にセンダイウイルスベクターによる山中 4 因子の線維芽細胞への導入により安定した誘導を実現できた。運動神経系への誘導に関してはレチノイン酸による後方化に続いて Shh による腹側化を行う方法、Noggin による神経化を最初に行う方法を試みている。分化させた運動神経の老化促進の方法の検討も行っている。

ホスト側要因の最適化については、1) 被移植側組織の微小血管新生促進因子の効果、2) パーキンソン病モデルにおける徐放性 GDNF 投与の有効性に関する検討を行った。更に移植に伴う分化誘導に関連する研究として、3) ヒストン H3 の脱メチル化酵素 *gasc1* の発現抑制マウスのフェノタイプの検討、4) マウス胚性幹細胞から小脳プルキニエ細胞・顆粒細胞への高効率な分化誘導、5) 神経細胞のエネルギー代謝制御、個体の栄養バランス制御との関連に関する研究などを行った。

iPS 細胞の誘導に関しては、センター内部、さらに、広島大学、東北大学から検体入手する体制を整えて平成 22 年末までに、倫理申請のプロセスを終えて実際に患者検体を用いた研究を行える体制を構築した。

2 平成 23 年度の研究計画と期待される研究成果

今年度後半に患者検体から樹立した iPS 細胞を用いた運動神経疾患等の研究に関する倫理申請が承認された。今後、共同研究先を含めセンター内外から臨床検体入手して iPS 細胞の誘導を行い、過去に樹立されたヒト ES 細胞との比較によって幹細胞としての機能性の検討を行う。運動神経系細胞への分化については、既存の手法の最適化に加え、多分化能

を維持した iPS 細胞の誘導・維持技術を検討する。また、最終年度にはエネルギー代謝に関する細胞内シグナルの改変による、培養細胞における「より生理的な加齢促進」の手法を開発し、全体としてヒト iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究技術のワークフローを完成させる。

3 行政施策への貢献度

中枢神経変性疾患の病態・診断・治療法開発に向けて長期的な貢献を目標としている

4 研究発表

論文（全て 2010 年出版）

Suzuki N, et al. J Hum Genet, 55: 252
Suzuki N, et al. J Neurol Sci, 291: 95
Sanagi T, et al. J Neurosci Res, 88: 2736
Katsuno M, et al. Lancet Neurol. 9:875
Suzuki N, et al. Neurology. 74: 1543
Hadano S, et al. PLoS One. 5: e9805
Maruyama H, et al. Nature. 465: 223
Kobayashi Z, et al. J Neurol Sci. 293: 6
Shibata S, et al., Mol Brain. 3:31
Muguruma K et al. Nature Neuroscience 13: 1171
Inoue, T., et al. FEBS Lett., 584:3233
Yoshinaga, Y., et al. Cell. Mol. Neurobiol., 30:1049
Fukada S et al. Am J Pathol. 176:2414
Yajima H, et al. Exp. Cell Res. 316:2932
Kanagawa M. et al J Biol Chem. 285:31208
Kunimoto S. et al. Exp. Neurol., 221:175
Nagamine, S. et al. Neurochem. Int. 57:102.
Tozuka, Y. et al. Neurochem. Int. 57:235.

他、学会発表 17 件