

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所内セミナー

病態生化学研究部・微細構造研究部合同

分子回路系神経科学セミナーシリーズ 第29回

演 題： 幹細胞と遺伝子改変霊長類技術を用いた精神・神経疾患

演 者： 岡野 栄之博士（慶應義塾大学 医学部）

【日 時】 平成 30 年 10 月 29 日(月) 17:00~18:30

【場 所】 研究所 3 号館 セミナールーム

<内容紹介>

我々の研究グループは、iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生と疾患研究を行っており、いくつかのものについては、その臨床応用が真近になっており、一部開始されているものもある(Tsuji et al., *Stem Cells*, 2018; Hosoya et al., *Cell Reports*, 2017)。ヒトの精神・神経疾患の研究が困難である理由として、①疾患モデルマウスが必ずしもヒトの病態を反映しない、②ゲノムでの遺伝子変異と表現型の因果関係を証明することが難しいことがある、③剖検脳の解析だけでは、疾患の onset において in vivo で何が起きているかを知ることが困難である、④疾患感受性細胞（脳の細胞）への accessibility が低い、④病態の中核を構成する神経回路が、同定されていない事が多いなどの事が挙げられる。我々は、これらの点を克服するために、iPS 細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いた解決を試みている。これ迄我々は、30 以上の精神・神経疾患患者より iPS 細胞を樹立し、病態を解析している。これらは、①小児神経疾患、②感覚器疾患、③精神疾患、④晩発性の神経変性疾患に分類出来る。本日は、ALS (Ichiyanagi et al., *Stem Cell Reports*, 2016)、アルツハイマー病 (Yagi et al. *Hum Mol Genet*, 2011)、パーキンソン病(Ohta et al., *Hum Mol Genet*, 2015)、多系統萎縮症(Kusunoki Nakamoto et al., *Sci Reports*, 2018)、統合失調症 (Bundo et al., *Neuron*, 2014)などを中心に病態解析、創薬研究の成果について概説したい。特に ALS については、RNA 結合蛋白質をコードする FUS 遺伝子あるいは TDP43 遺伝子変異を伴う non SOD1 型の家族性 ALS の患者由来 iPS 細胞から誘導した運動ニューロンを対象に、1232 種の既存薬ライブラリーを用い、ALS 関連の表現型を抑制する化合物をスクリーニングし、9 つの薬剤を見出した。ロピニロール塩酸塩(ROPI)は、この中でも 9 化合物の中で最も治療効果が大きく、D2 受容体アゴニストとしてパーキンソン病の治療薬として世界中で広く使用されている薬剤である。一方 ROPI による抗 ALS 活性は、その一部だけが D2 受容体を介するものであり、ROS 産生の抑制とミトコンドリア活性を高めることによることが示された。また、孤発性の ALS 患者さん 32 症例から誘導した iPS 細胞由来運動ニューロンの解析を行い、ROPI は non SOD1 型の家族性 ALS のみならず、孤発性 ALS 症例の約 7 割に in vitro で運動ニューロンの変性抑制効果を確認した(Fujimori et al., *Nat Med*, 2018)。治療効果をより正確に予測・判定するためには、より多くの確かなバイオマーカーを見出していくことが必要であると考えている。また、後半では遺伝子改変霊長類技術(Sasaki et al., *Nature*, 2009; Sato et al., *Cell Stem Cell*, 2016)を用いた精神・神経疾患

モデルの開発と脳科学研究についての最新データについて話したい(Okano et al., Neuron, 2016)。 担

当・連絡先：病態生化学研究部