

日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
(疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 指定難病を中心とした希少疾患 iPS 細胞バンクの拡充に関する研究
(英語) Research on the expansion of an iPS cell bank for rare diseases, focusing on designated intractable diseases

研究開発実施期間: 令和4年6月7日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 齋藤 潤
(英語) Megumu K. Saito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所 教授
(英語) Professor, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

本研究では、指定難病を中心とした希少疾患に対する研究を促進するため、医療機関と連携して疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、理研バイオリソースセンターに寄託することを目指した。年間 50 症例、3 年間で 150 症例の樹立を計画した。希少疾患は種類が多く、研究者や臨床医の数が限られており、iPS 細胞の樹立は容易ではない。そこで本提案では、希少疾患の診断や治療法開発、病態解明に iPS 細胞研究が貢献することを目指して、iPS 細胞リソースの拡充を図る。

希少疾患は患者数が極めて少なく、診断や治療法が確立されていない場合が多いため、研究の進展が困難である。患者数の少なさにより臨床試験の実施や検体の確保が難しく、iPS 細胞による病態モデル構築が有効な手段とされる。iPS 細胞は患者由来の体細胞から樹立可能であり、特に遺伝性疾患の解析に適している。我が国では、指定難病制度に基づき、診断基準が明確で診療情報の整った患者試料が得られるため、研究リソースとして有用である。2022 年 2 月時点で、理研バイオリソースセンターには多数の指定難病由来 iPS 細胞が寄託されているが、多くは 1 から数症例に限られ、再現性や遺伝子型－表現型解析に不十分である。今後さらなる疾患・症例からの iPS 細胞樹立が求められている。

そこで本研究では、指定難病を中心とした希少疾患研究を促進するため、医療機関と連携して疾患

特異的 iPS 細胞を樹立し、理研バイオリソースセンターへ寄託することを目指した。国立病院機構との連携体制を整備し、説明同意文書とマスタープロトコルを改訂して倫理審査を経て実施許可を取得した。既にリクルートされた症例の有効活用に加え、同意説明内容をアップデートした同意説明文書を作成し、新規リクルートにも取り組む予定とした。既存リクルート 293 症例を活用するとともに、新規リクルートは 4 症例を行った。結果、目標通り 150 症例からの iPS 細胞樹立を迅速に達成した。これにより、質の高い希少疾患 iPS 細胞リソースの拡充に成功した。樹立に際してはエピソーマルベクター法を用い、未分化マーカー発現、エピソーマル残存性、核型解析、マイコプラズマ陰性確認などを含む厳格な性状評価を実施し、全症例の寄託申請を完了した。

本研究によって確立されたドナーリクルート体制と厳密な iPS 細胞樹立・評価の成果は、高品質かつ均質な患者由来細胞資源の確保を可能とした点で、科学的にも重要な意義を持つ。特に、エピソーマルベクター法を用いた初期化と、未分化性、核型正常性、プラスミド残存性の厳密な性状評価により、実験再現性と解析の信頼性が高い細胞リソースが整備された。本研究で確立した iPS 細胞リソースは、疾患発症機構の解明、疾患モデル作成、バイオマーカー探索などの基礎医学研究において不可欠な資源となるだけでなく、今後、人種差を考慮した遺伝子発現解析や、個別化創薬スクリーニングに活用されることで、従来の研究では捉えきれなかった疾患の多様性・個別性に関する新たな知見をもたらす可能性が高い。さらに、国際的なデータ共有（NBDC 等へのデータ寄託）を通じて、世界的な疾患研究の加速と知識基盤の強化にも貢献する。

英文：

In this study, we aimed to promote research on rare diseases, particularly designated intractable diseases, by establishing disease-specific induced pluripotent stem (iPS) cell lines in collaboration with medical institutions and depositing them with the RIKEN BioResource Center (BRC). We planned to generate 50 lines per year, for a total of 150 lines over three years. Rare diseases encompass a wide variety of conditions, and the number of researchers and clinicians working in this field is limited, making iPS cell line establishment particularly challenging. To address this, our proposal sought to expand iPS cell resources that can contribute to the diagnosis, treatment development, and elucidation of disease mechanisms in rare diseases.

Rare diseases often have extremely small patient populations and lack established diagnostic and therapeutic methods, making research progress difficult. The limited number of patients makes it challenging to conduct clinical trials or secure biospecimens; thus, disease modeling using iPS cells represents a valuable approach. iPS cells can be derived from patient somatic cells and are particularly suitable for studying genetic disorders. In Japan, under the designated intractable disease system, patient samples with well-defined diagnostic criteria and comprehensive clinical information can be obtained, making them useful as research resources. As of February 2022, number of iPS cell lines derived from designated intractable diseases had been deposited at the RIKEN BRC; however, most of these lines were derived from a couple of cases, which limits reproducibility and genotype-phenotype analyses. Therefore, there is a growing need to establish iPS cell lines from additional diseases and cases.

To this end, we established a collaborative framework with the National Hospital Organization, revised informed consent forms and a master protocol, obtained ethics committee approval, and launched the project. In addition to effectively utilizing already recruited cases, we updated the informed consent documents and prepared for new recruitment. We utilized 293 previously recruited cases and conducted four new recruitments.

As a result, we successfully and rapidly achieved our goal of establishing iPS cell lines from 150 cases. This achievement led to the expansion of a high-quality rare disease iPS cell resource.

The episomal vector method was used for reprogramming, and rigorous quality control assessments were conducted, including evaluation of undifferentiated markers, episomal plasmid retention, karyotyping, and mycoplasma testing. All cell lines underwent deposit application procedures.

The recruitment system and rigorous iPS cell establishment and characterization protocol developed in this study are of significant scientific value, as they ensure the acquisition of high-quality, consistent patient-derived cellular resources. In particular, the use of the episomal vector method and strict evaluations of pluripotency, karyotypic integrity, and plasmid clearance resulted in a reliable cell resource suitable for reproducible experimentation. These iPS cell resources will be essential for basic research, including the elucidation of disease mechanisms, disease modeling, and biomarker discovery. Furthermore, they hold great promise for future applications in gene expression analysis accounting for ethnic diversity and personalized drug screening, providing new insights into disease heterogeneity and individual variation that were previously unattainable. In addition, through international data sharing (e.g., deposition in NBDC), this project will contribute to the acceleration of global disease research and the strengthening of the biomedical knowledge base.