

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) レジストリ連携による神経変性疾患 iPS 細胞コホートの構築と整備
(英語) Construction and maintenance of an iPSC cohort for neurodegenerative diseases through registry collaboration

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) 井上 治久
(英語) Haruhisa Inoue

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：

超少子高齢社会の脅威である認知症や老化による神経変性の病態解明・治療法開発は社会経済的に極めて重要であり、アカデミア・企業からのニーズも高く、社会的な大きな要請がある。神経変性疾患の大多数を占める多因子的背景をもつ孤発性神経変性疾患では、遺伝子改変モデル動物の作製は難しいが、iPS 細胞モデルは作製可能であり、遺伝子変異の不明な孤発例にも iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は適応が可能である。また、我が国の独自性の高い、日本特有の iPS 細胞コホートの構築が必要である。本研究開発では、神経変性疾患・健常者のレジストリ・バイオバンクと連携して、iPS 細胞コホートの構築と整備を実施した。

近年、患者体細胞から樹立した iPS 細胞（疾患特異的 iPS 細胞）から、さまざまな種類の神経系細胞を分化誘導し、患者遺伝情報を有する神経系細胞を培養皿で解析できるようになった。これまでは、患者神経系細胞を用いた研究は、剖検例での病理学的研究にほぼ限られていたことから、iPS 細胞技術は神経変性疾患の研究に革新をもたらしつつある。

神経変性疾患の大多数は孤発性であり、その十分な理解のためには、多様な孤発性神経変性疾患の患者臨床情報などの付随情報を有する患者コホートやバイオバンクとの連携による iPS 細胞の利活用が不可欠である。本研究開発では、我が国で発見された、あるいは我が国に患者が集積している神経変性疾患の患者コホート、健常者の大規模コホート研究と連携し、その iPS 細胞コホート構築を推進した。

特に、本研究開発は、以下の特徴を有する。

1. 患者レジストリ・バイオバンクと連携し、iPS 細胞コホート構築と整備を促進する。
2. アカデミア・企業でニーズの高い、神経変性疾患患者 iPS 細胞コホートの構築と整備を行う。
3. 我が国で発見された、あるいは我が国に患者集積度が高い疾患の、日本特有の患者コホートと連携し、神経変性疾患 iPS 細胞コホートを構築、iPS 細胞を寄託することにより、我が国のバイオバンクの有用性を高める。

また、寄託された iPS 細胞を用いて疾患研究を行うことにより、疾患研究のモデル化後、企業の創薬研究やアカデミアの病態メカニズム研究における利活用の促進が期待できる。

我が国の独自性の高い、日本特有の疾患を中心とした神経変性疾患・健常者のレジストリ・バイオバンクと連携して iPS 細胞コホートを構築した。具体的には、前頭側頭型認知症（「FTLD-J」と連携）、筋萎縮性側索硬化症（「OPTN 変異 ALS 患者コホート」「滋賀型 ALS 患者コホート」と連携）、パーキンソン病関連疾患（「PADNI」と連携）、紀伊 ALS・PDC（「紀伊 ALS・PDC 患者コホート」と連携）、沖縄型 ALS（HMSN-P）（「沖縄型 ALS 患者コホート」と連携）、色素性乾皮症（「神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立研究班」と連携）、健常者（「東北メディカルメガバンク機構」と連携）を中心とした iPS 細胞コホートを構築した。

本研究では下記の情報を収集した。

- 品質確認データ：維持培養中の形態写真、未分化マーカーの確認、核型解析、マイコプラズマ感染がないことの確認、標的細胞への分化能確認
- 付随情報：症例の臨床情報（検体採取時の年齢、性別、発症年齢、家族歴等）
- RNAseq データ、全ゲノムデータ

なお、すでに体細胞を採取済みのケース、iPS 細胞を樹立済みのケースなどについては、付随情報を付加した iPS 細胞コホートの構築と整備を行った。また、企業での創薬研究を踏まえた倫理申請を行った。

さらに、本研究では理化学研究所バイオリソース研究センターへの寄託を推進した。寄託された iPS 細胞を用いて疾患研究を行うことにより、疾患研究のモデル化後、企業の創薬研究やアカデミアの病態メカニズム研究における利活用の促進が期待できる。

本研究の核研究開発項目とその成果は以下のとおりである。

＜研究開発項目 1：研究体制の確立＞

各研究実施施設、患者コホートと連携して患者リクルートを行う体制を確立した。また、企業での販売を視野に入れた倫理計画書を作成し、倫理委員会での承認を得た。

＜研究開発項目 2：患者リクルート・付随情報整備＞

神経変性疾患・健常者のレジストリ・バイオバンクと連携して、患者リクルートを行った。また、臨床情報の収集を行った。

- ◆ 前頭側頭型認知症：「FTLD-J」と連携→31 症例実施。
- ◆ 筋萎縮性側索硬化症：「OPTN 変異 ALS 患者コホート」「滋賀型 ALS 患者コホート→15 症例実施。
- ◆ パーキンソン病関連疾患：「PADNI」と連携→15 症例実施。
- ◆ 紀伊 ALS・PDC：「紀伊 ALS・PDC 患者コホート」と連携→3 症例実施。
- ◆ 沖縄型 ALS（HMSN-P）：「沖縄型 ALS 患者コホート」と連携→3 症例実施。
- ◆ 色素性乾皮症：「神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立研究班」と連携→4 症例実施。
- ◆ 健常者：「東北メディカルメガバンク機構」と連携→30 症例実施。

＜研究開発項目 3：iPS 細胞樹立・品質確認・付随情報の取集＞

合計 50 症例について、iPS 細胞樹立・品質確認・付随情報の取集を行った。

各患者コホートから入手した体細胞から iPS 細胞を作製し、その品質確認を行った。品質確認として、形態写真、未分化マーカーの確認、核型解析、マイコプラズマ感染がないことの確認、標的細胞への分化能確認を実施した。

＜研究開発項目 4：樹立済み iPS 細胞の品質確認・付随情報の取集＞

合計 250 症例について、樹立済み iPS 細胞の品質確認・付随情報の取集を行った。品質確認として、維持培養中の形態写真、未分化マーカーの確認、核型解析、マイコプラズマ感染がないことの確認、標的細胞への分化能確認を実施した。

＜研究開発項目 5：立体培養・病態解析＞

前頭側頭葉変性症について、十分に整備されたレジストリは世界的に乏しく、本邦の前頭側頭葉変性症のレジストリである FTLD-J は画期的な大規模コホートである。FTLD-J と連携して疾患 iPS 細胞を作製し、臨床情報やゲノムデータとの紐づけを行い、前頭側頭葉変性症患者 iPS 細胞および健常者 iPS 細胞における病態解析・患者層別化研究を行った。具体的には前頭側頭葉変性症患者 iPS 細胞および健常者 iPS 細胞から大脳オルガノイドを作製し、シングルセル遺伝子発現解析、遺伝子解析を実施した。また、FTLD 患者 iPS 細胞を用いた解析から創薬研究を行い、治療薬候補とそのターゲット分子を同定した (Imamura et al. Eur J Cell Biol. 2025)。

本研究では、我が国で発見された、あるいは我が国に患者が集積している神経変性疾患の患者コホートや健常者の大規模コホート研究と連携し、その iPS 細胞コホート構築を推進した。予定していた症例数をリクルートし、iPS 細胞の樹立・整備を予定通り行い、当初の目標を達成した。構築した iPS 細胞コホートは臨床情報を付随し、iPS 細胞の品質が整備された充実した内容となっている。Web サイト iPSC Neurodegeneration Initiative を作成し、公開している (<https://inoue.cira.kyoto-u.ac.jp/cohort/>)。また、企業での販売を視野に入れた倫理計画を策定、倫理委員会での承認を取得した。これにより、iPS 細胞技術の社会実装に向けた社会ニーズへ対応する成果を得た。さらに、前頭側頭葉変性症の iPS 細胞を用いた創薬研究の成果として治療薬候補を同定し（臨床試験を計画）、医療分野の進展に資する成果を達成した (Imamura et al. Eur J Cell Biol. 2025)。

英文：

The elucidation of the pathogenesis and development of therapies for dementia and neurodegeneration associated with aging—threats in an ultra-aged society with a declining birthrate—are of critical socioeconomic importance. There is

a strong need for this research from both academia and industry, and it constitutes a major societal demand.

In sporadic neurodegenerative diseases, which constitute the majority and for which causative genes are unknown, it is difficult to generate genetically modified animal models. However, it is possible to establish iPS cell models, making it feasible to conduct pathogenesis research and drug discovery studies even for sporadic cases without known genetic mutations. Moreover, the establishment of uniquely Japanese iPS cell cohorts is essential to enhance Japan's research distinctiveness.

In this research and development project, we collaborated with registries and biobanks of neurodegenerative disease patients and healthy individuals to establish and maintain iPS cell cohorts.

In recent years, disease-specific iPS cells established from patient somatic cells have enabled the differentiation of various types of neural cells, making it possible to study neural cells containing patient genetic information in vitro. Historically, research using patient-derived neural cells was largely limited to pathological analyses of post-mortem tissues. Thus, iPS cell technology is bringing about a revolution in the study of neurodegenerative diseases.

Since the majority of neurodegenerative diseases are sporadic, effective utilization of iPS cells requires collaboration with patient cohorts and biobanks that possess associated clinical information, such as diverse clinical records of sporadic cases, to achieve a comprehensive understanding.

In this research project, we collaborated with patient cohorts of neurodegenerative diseases discovered in Japan or for which patient accumulation is high in Japan, as well as with large-scale cohorts of healthy individuals, to promote the construction of an iPS cell cohort.

This research and development effort has the following key features:

1. Promotion of iPS Cell Cohort Construction

By collaborating with patient registries and biobanks, we accelerated the construction and maintenance of iPS cell cohorts.

2. Development of High-Demand iPS Cell Cohorts

We established iPS cell cohorts of neurodegenerative disease patients, which are in high demand by both academia and industry.

3. Enhancement of Japan's Biobank Value

By collaborating with Japanese-specific patient cohorts—such as those for diseases discovered in Japan or with high patient concentration in Japan—and depositing the resulting iPS cells, we enhanced the value of Japan's biobanks.

Furthermore, by utilizing the deposited iPS cells for disease research, it is expected that the resulting disease models will promote the use of these resources in drug discovery by companies and in pathomechanistic research by academia.

Specifically, we established iPS cell cohorts in collaboration with the following registries and biobanks:

- Frontotemporal Lobar Degeneration (in collaboration with "FTLD-J")
- Amyotrophic Lateral Sclerosis (in collaboration with "OPTN-mutant ALS Patient Cohort" and "Shiga-type ALS Patient Cohort")
- Parkinson's Disease-related Disorders (in collaboration with "PADNI")
- Kii ALS/PDC (in collaboration with "Kii ALS/PDC Patient Cohort")
- Okinawan-type ALS (HMSN-P) (in collaboration with "Okinawan-type ALS Patient Cohort")
- Xeroderma Pigmentosum (in collaboration with the "Research Team for Establishing a Multidisciplinary Care System to Meet Unmet Needs in Neurocutaneous Syndromes")
- Healthy individuals (in collaboration with "Tohoku Medical Megabank Organization")

Data Collected in This Study

- **Quality Control Data:**

Morphological images during maintenance culture, confirmation of undifferentiated markers, karyotype analysis, confirmation of absence of mycoplasma infection, and verification of differentiation capacity into target cells.

- **Associated Information:**

Clinical information of the subjects (e.g., age at sample collection, sex, age at disease onset, family history).

- **Molecular Data:**

RNA-seq data and whole-genome sequencing data.

For cases where somatic cells had already been collected or iPS cells had already been established, we constructed and organized iPS cell cohorts with the addition of associated information. We also completed ethics applications considering the use of these resources for drug discovery by companies.

Additionally, we promoted the deposition of iPS cells to the RIKEN BioResource Research Center (BRC). Utilizing these deposited iPS cells for disease research is expected to facilitate their subsequent application in drug discovery research by companies and pathomechanistic research by academia after model establishment.