

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究
2. 研究開発代表者：氏名 岡野 栄之（平成 28 年 3 月 31 日時点の所属）生理学教授
3. 研究開発の成果

1. 統合失調症や双極性障害などの精神疾患、精神発達障害や神経難病の疾患特異的 iPS 細胞の樹立（多検体一括 iPS 細胞樹立システムの構築、同質な精神疾患患者由来 iPS 細胞作製）

60 症例の孤発性 ALS 患者血液細胞を用い 96 ウェルプレートで一括して iPS 細胞を樹立を試み、34 株（34 症例）の iPS 細胞コロニーを作成した。また双極性障害患者 26 名より疾患関連性が示唆されている遺伝子欠失をもった 2 名を選定し、患者血液細胞由来 iPS 細胞を樹立した。また遺伝子改変技術を用いて、健常人由来 iPS 細胞より患者同様の遺伝子欠失をもった iPS 細胞を作製中である。

2. 創薬スクリーニング系構築を目指した分化誘導及び表現型定量解析システムの開発：（薬剤スクリーニングとして適切な表現型の選定と、システム全体の自動化を図ることを目指す）

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)：2 種類の異なる遺伝子により生じる家族性 ALS-iPS 細胞を用いて、すでに高効率（誘導効率 60%）に運動ニューロンを誘導することに成功している。多面的な評価項目を用い、また多検体において同時に疾患特異的な表現型を検出する系を構築済みであり、薬剤スクリーニングを実施した。**ペンドレッド症候群**：iPS 細胞由来内耳細胞での細胞内凝集体およびストレスへの脆弱性を指標とした創薬スクリーニング系の構築し、薬剤スクリーニングを実施した。**家族性パーキンソン病**：Keima を用いてヒト iPS 細胞由来ドーパミン作動性ニューロンで用いたオートファジーの定量化に成功した。また家族性 Parkinson 病患者（PARK2 変異）iPS 細胞由来ドーパミン作動性ニューロンで薬剤誘導性の細胞死の亢進を見出した。**多系統萎縮症 (MSA)**：MSA 患者 iPS 細胞由来オリゴデンドロサイトで疾患特異的な α -synuclein の蓄積を見出した。これを用いて創薬スクリーニング系の構築を目指す。**アルツハイマー病**：家族性アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来大脳皮質ニューロンを誘導する系を用い、アミロイド β -42 の蓄積やリン酸化タウの蓄積という患者の表現型を *in vitro* で再現することに成功した。このほか、牟婁病に関しても、病態の表現型の再現と創薬スクリーニング系構築を目的として、液性因子の定量、神経細胞死、酸化ストレス、細胞内代謝、異常物質の蓄積を中心に定量的な解析法の開発を継続している。

3. 疾患 iPS 細胞由来細胞（文科省事業 30 疾患も含む）を用いた薬剤スクリーニング

家族性筋萎縮性側索硬化症：4 つの表現型解析を用いて既存薬スクリーニング（約 1500 種）を実施し家族性 ALS 患者株で 95 種の治療薬候補を、別の家族性 ALS 患者株で 81 種の治療薬候補を抽出した。共通する候補薬 9 種の中で既知の ALS 発症機序と関与する化合物に絞り込みをし、より低濃度での効果を検討中である。

ペンドレッド症候群：細胞死を指標とし薬剤スクリーニングをし、既存薬 3 剤を候補薬として見出した。候補薬剤について平成 28 年度に医師主導型臨床研究の開始を目指して準備を進めている。**家族性パーキンソン病 (PARK2)**：上記の系を用いて IN Cell Analyzer6000 を用いたハイコンテントな解析を行い、薬剤スクリーニング（1165 種）を実施した。各薬剤の効能をスコア化し、最上位 6 化合物、上位 29 化合物を絞り込んだ。**アルツハイマー病 (PSEN1 変異)**：患者 iPS 細胞由来大脳皮質ニューロンの誘導過程において化合物を添加し、培地内のアミロイド β -42/40 の比率を測定することにより患者特異的な表現型を検出した。これを指標として、候補薬剤の薬効を調べている。