

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究
2. 研究開発代表者： 氏名 門脇 孝（東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科 教授）
3. 研究開発の成果

今年度は、前年度に引き続き血液、脳腫瘍、代謝、心臓、網膜領域について疾患由来 iPS 細胞の樹立を進めた。その結果、先天性好中球減少症患者 1 例より iPS 細胞が樹立中であり、脂肪萎縮性糖尿病患者 1 例、肥大型心筋症患者 2 例、Fabry 病患者 1 例、遺伝性網膜変性疾患患者 3 例、ダウン症患者 1 例より iPS 細胞を樹立した。さらに脳腫瘍幹細胞株 4 株を樹立した。遺伝性疾患と比較して腫瘍細胞からの iPS 細胞樹立は困難なケースが多いため、新規疾患由来 iPS 細胞の樹立や病態解析、スクリーニング系の構築などの情報共有を介して研究をさらに促進するために、班会議「疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究 門脇班 第 1 回成果発表会」を行った。

疾患由来 iPS 細胞が樹立された後には、薬剤スクリーニングに適する各系統への分化誘導系を確認し、疾患の特性を反映することが確認された疾患由来 iPS 細胞については順次病態・創薬研究を開始している。血液領域においては、好中球 2 次顆粒欠損症 iPS 細胞を用いて病態を再現すると同時に創薬研究に適した iPS 細胞由来多能性造血前駆細胞の拡大培養系を構築し、拡大培養後にマクロファージ、樹状細胞への分化能が保持されることを確認した。さらに、骨髄不全症である骨髄線維症患者由来 iPS 細胞を用いた薬剤スクリーニング系を構築し、192 種類の 1 次スクリーニングを行い、18 種類の hit 化合物を抽出した。さらに CBL 変異を有する若年性骨髄単球性白血病患者から疾患由来 iPS 細胞を樹立した。脳腫瘍領域においては、樹立した脳腫瘍幹細胞株をマウス脳内移植しその増殖力を測定することで、増殖関連因子の同定が可能になるモデルを作成した。この動物モデルを利用して増殖力の高い脳腫瘍幹細胞株を特定し、これら細胞のオミクス解析により、脳腫瘍幹細胞の増殖に関連していると考えられる分子を複数同定した。代謝領域においては、iPS 細胞から脂肪細胞へ分化させる系の構築し、脂肪蓄積を oil red O や bodipy 蛍光色素染色で、また脂肪細胞特異的遺伝子マーカーの発現を定量的 PCR で確認した。心臓領域においては、肥大型心筋症患者 2 例、Fabry 病患者 1 例 iPS 細胞より高品質な心室型心筋細胞へ分化誘導後解析を行った。既知原因遺伝子のスクリーニングからリストアップした遺伝子についてヒト iPSC 由来心筋細胞での遺伝子発現を RT-PCR 法で評価を行った。加えて、正常ヒト由来 iPS 細胞から心筋細胞を分化誘導作製した心筋細胞シートを用いて、力学的特性、電気的特性を解析した。この結果、心筋細胞の電気的および力学的特性が評価可能な系を構築することができた。網膜領域においては、遺伝性網膜変性疾患由来 iPS 細胞について未分化状態で遺伝子発現、miRNA 発現の網羅的解析を行い、疾患由来 iPS 細胞の QC の解析プロトコルを確立した。また、これらの iPS 細胞を用いて網膜分化を行い、網膜分化系を構築した。さらに、健常児または疾患を有する児(有疾患児)由来の臍帯血細胞や臍帯間葉系幹細胞を、iPS 細胞ソースとして提供する体制の構築を目指し、複雑心奇形、ダウン症(2 例目)患児の臍帯を収集・凍結保存した。また、本研究課題対象疾患の iPS 細胞を使用した創薬開発について一般市民の期待度や必要性について社会調査の手法を利用した調査の計画を実施し、本研究課題に関する研究倫理・臨床倫理上の問題について前向きに検討した。

(1408 文字)