

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：色素性乾皮症の iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発
2. 研究開発代表者：錦織千佳子（国立大学法人神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野）
3. 研究開発の成果

色素性乾皮症の iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発の統括

色素性乾皮症(Xeroderma Pigmentosum; XP)は光線過敏と原因不明の神経症状をきたす遺伝性の DNA 修復異常症で治療法がない。本研究では、遺伝子解をもとに病態解明を行い、その機能異常を正常に復する薬物の探索を行う。一方で、XP のマウスでは神経症状が明らかではないため、XP-iPS 細胞で疾患モデルを作成することで病態解明に基づく治療の開発を目指している。研究の柱として①*in silico* 解析による変異タンパクの機能を回復させる薬物のドラッグリポジショニングによる探索、②疾患特異的 iPS 細胞の樹立と iPS 細胞の標的臓器細胞への分化とそれらの発現解析による病態解析と標的臓器細胞を用いた疾患モデルの作成、③既知薬による治験とその評価方法の確立を今年度以降の主たる目標とした。各研究開発分担者間でも密接に連絡を取りながらお互いの研究開発が他の研究開発者の成果にも資するようなシステムを構築している。

① 本研究により、ATP 依存性ヘリカーゼである XPD タンパクの変異により ATP 結合能が低下することが、症状の重症度に寄与することが明らかとなったので、ATP 結合能を回復させる薬物を *in silico* 解析で探索した。分子シミュレーションによる ATP ドッキング解析を用いて、候補薬を 152 分子に絞り込んだ。

② XP 患者由来の iPS 細胞(XP-iPS 細胞の)の樹立を行ない、未分化マーカー遺伝子の発現や 3 胚葉系への分化能力が確認され、多能性幹細胞であること、核型正常な iPS 細胞が樹立されたことを確認した。XP-iPS 細胞の 神経系細胞および色素細胞への分化誘導に成功した。XP-iPS 細胞に欠損する原因遺伝子 cDNA を導入した株（レスキュー株）を樹立した。レスキュー株を神経細胞および色素細胞に分化させて、その表現型、生化学的な特性の解析を進めている。同時に、XP-iPS 細胞株、レスキュー株、健常人由来 iPS 細胞株に由来する分化細胞を用いる *in vitro* での治療薬候補薬剤の有効性の評価系構築を進めた。

③ 当初計画していた“メラトニン摂取によるXP患者の臨床症状の改善”臨床試験は2015年8月に倫理委員会の承認を得たが、PS/P0の助言を踏まえて、治験として実施する方向に転換し、そのための準備を進めた。XPは希少難治性疾患で治験に参加可能な患者数は50名に満たないこと、XPの神経症状は進行性であるため効果判定は難しいことが予想される。さらに、XPでは神経症状を評価するための良いバイオマーカーが見つかっていないため、XPの神経症状のマーカーとなるものとして、抗酸化能、修復能の改善以外に、臨床症状を反映しうる表現型の改善指標を標的細胞で確立することが重要となる。治療薬の効果判定に際しては、症状評価の代替となりえる疾患モデルでの評価指標の確立も重要である。PMDAの相談を1月7日に受け、動物モデルでの神経系の評価が難しいことを踏まえて、他の神経疾患での治験のデータを参考にプロトコルを検討するよう助言を受け、引き続き相談を進めている。今後、患者iPS細胞から分化させた神経細胞と色素細胞においてもその効果を検討し、疾患モデル細胞の評価系の確立に繋げる。iPS細胞から効率的に色素細胞を樹立する系を確立したので（2015年12月10日 特許出願済み）、その手法を用いて評価系を確立する。

in vitro と *in vivo* では差があることも想定されるので、*in vivo* でも経皮的遺伝子導入による効果とともに、候補薬の効果をみる。