

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) パーキンソン病 iPS 細胞を用いた疾患解析と治療法開発
(英語) Analysis of the pathophysiology and development of new treatment in Parkinson' s disease using iPS cells.
- 研究開発担当者 (日本語) 京都大学大学院 医学研究科臨床神経学 教授 高橋良輔
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine,
Professor and Chair, Ryosuke Takahashi
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) パーキンソン病 iPS 細胞を用いた疾患解析と治療法開発
開発課題名： (英語) Analysis of the pathophysiology and development of new treatment in
Parkinson' s disease using iPS cells.
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 教授 高橋淳
所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University,
Professor, Jun Takahashi
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院 医学研究科臨床神経学 非常勤研究員 小芝泰
所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine,
Adjunct Researcher, Yasushi Koshiba

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

ドパミン神経細胞の表面マーカーCORINを用いた細胞純化技術を確立した。同技術を家族性パーキンソン病患者由来 iPS 細胞に適応し、疾患モデル化できることを見出した(Tamano and Koshiba et al., in preparation)。

グルコセロブロシダーゼ(GBA)遺伝子に変異を持つパーキンソン病患者由来 iPS 細胞から作製したドパミン神経細胞において、ドパミン量の低下が報告されている。GBA 変異パーキンソン病患者由来 iPS 細胞に対して BH4 の前駆体であるセピアプテリンを処理すると、Tyrosine hydroxylase タンパク質量とドパミン産生の増加効果を示すことを見出した(Ishikawa et al., Hum Mol Genet 2016)。

Dynactin 変異による家族性パーキンソン病 Perry 症候群患者由来 iPS 細胞を樹立し、分化誘導したドパミン神経細胞に dynactin の凝集体が形成されることを見出した(Mishima et al., Parkinsonism Relat Disord 2016)。

英文

We established a new method of isolating the dopaminergic neurons using a floor plate marker CORIN. Application of this method for the iPSCs derived from a familial Parkinson's disease patient successfully enabled us to model Parkinson's disease (Tamano and Koshiba et al., in preparation).

It was reported that the iPSC-derived dopaminergic neurons with glucocerebrosidase (GBA) mutations show the decrease in the amount of dopamine. We found that BH4 precursor sepiapterin treatment elevated the expression level of tyrosine hydroxylase and dopamine in the iPSCs derived from Parkinson's disease patients with GBA mutations (Ishikawa et al., Hum Mol Genet 2016).

Dynactin is the causative gene of familial Parkinson's disease Perry syndrome. We established the iPSCs derived from Perry syndrome patients with a Dynactin mutation and found that the iPSC-derived dopaminergic neurons showed intracellular dynactin aggregates (Mishima et al., Parkinsonism Relat Disord 2016).

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 2 件）

1. Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H. Cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016, 30, 67-72.
2. Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Hara S, Ichinose H, Furujo M, Kinoshita M, Oeda T, Takahashi J, Takahashi R, Inoue H. Genetic and pharmacological correction of aberrant dopamine synthesis using patient iPSCs with BH4 metabolism disorders. *Hum Mol Genet*. 2016, 25, 5188-5197
3. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Nakagawa M, Yamakado H, Inoue H, Takahashi R, Takahashi J. Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains. *J Neurosci Res*. 2017 [Epub ahead of print]
4. 上村紀仁, メダカを用いたパーキンソン病の研究. *実験医学 (増刊)*. 2016, 34, 1195-1202

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 神経型ゴーシェ病モデルメダカは軸索にアルファシヌクレイン蓄積を示す, 口頭 (ワークショップ「ニューロン」), 上村紀仁, 日本放射線影響学会-第 59 回大会-, 2016/10/26, 国内
2. 遺伝的リスクファクターを用いた孤発性パーキンソン病モデルマウスの作成, ポスター, 生野真嗣, 山門穂高, 高橋良輔, 第 39 回神経科学大会, 2016/7/20, 国内
3. 孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいパーキンソン病モデルマウス作製の試み, ポスター, 生野真嗣, 山門穂高, 高橋良輔, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016/10/6, 国内
4. 孤発性パーキンソン病の遺伝的リスク因子を利用した新しいパーキンソン病モデルマウス作製の試み, 口演, 生野真嗣, 高橋良輔, 第 69 回日本自律神経学会総会, 2016/11/11, 国内
5. Inoculation of α -synuclein fibrils to α -synuclein BAC transgenic mice did not accelerate Lewy-like pathology, ポスター, 奥田 真也, 上村紀仁, 高橋良輔, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内
6. Inoculation of α -synuclein fibrils to α -synuclein BAC transgenic mice did not accelerate Lewy-like pathology, ポスター, 奥田 真也, 上村紀仁, 高橋良輔, 第 39 回神経科学大会, 2016/7/20, 国内
7. Does inoculation of α -synuclein fibrils promote Lewy-pathology of α -synuclein BAC transgenic mice?, ポスター, 奥田 真也, 上村紀仁, 高橋良輔, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 2016/10/6, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 模倣される病—神経回路の病的遷移, 畑中悠佑, 上村紀仁, 生野真嗣, 京都大学「京大アカデミックデイ 2016」, 2016/9/18, 国内

(4) 特許出願