



2016年3月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
東北大学大学院医学系研究科

## iPS細胞とゲノム編集技術を用いて 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態モデルを構築 - 病態の全容解明へと前進、新薬開発に期待 -

慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）、東北大学大学院医学系研究科神経内科（青木正志教授）、新潟大学大学院医歯学総合研究科神経生物・解剖学分野（矢野真人准教授）の共同研究チームは、家族発症歴のある筋萎縮性側索硬化症（ALS）（注1、以下ALS）患者よりiPS細胞（注2）を樹立し、神経発生過程における異常を明らかにしました。

ALSは筋萎縮と筋力低下を主症状とした運動ニューロン（注3）が選択的に侵される神経変性疾患で、その病態進行は極めて早く、有効な治療法も存在しない指定難病です。ALS患者のおよそ10%は家族歴があり、疾患発症に直結する遺伝子変異を有することが知られています。本研究グループはこのような家族性ALS患者の中でもFUS遺伝子（注4）に変異を持つ患者2名からiPS細胞を樹立し、そのiPS細胞を運動ニューロンへと誘導する過程において、遺伝子発現様式の異常やそれに関連するALS患者神経に起こる病態を複数検出することに成功しました。その他にもFUS遺伝子変異をゲノム編集技術（注5）を用いて、人工的に組み込んだiPS細胞を作製し、ALS患者由来のものと同様の病態を再現しました。本研究成果は、ALS病態を培養皿の上で再現したことに加え、これまでに報告されていなかった新たな病態を見出し、その一部が遺伝子発現様式の異常と特定の遺伝子変異に起因することを世界で初めて明らかにしました。本成果がALS病態全容解明への足がかりとなること、ならびにALS治療薬開発への応用が期待されます。

本研究成果は2016年3月17日（米国東部時間）に、国際幹細胞学会（ISSCR）の公式ジャーナルである「Stem Cell Reports」のオンライン版に掲載されます。

### 1. 研究の背景

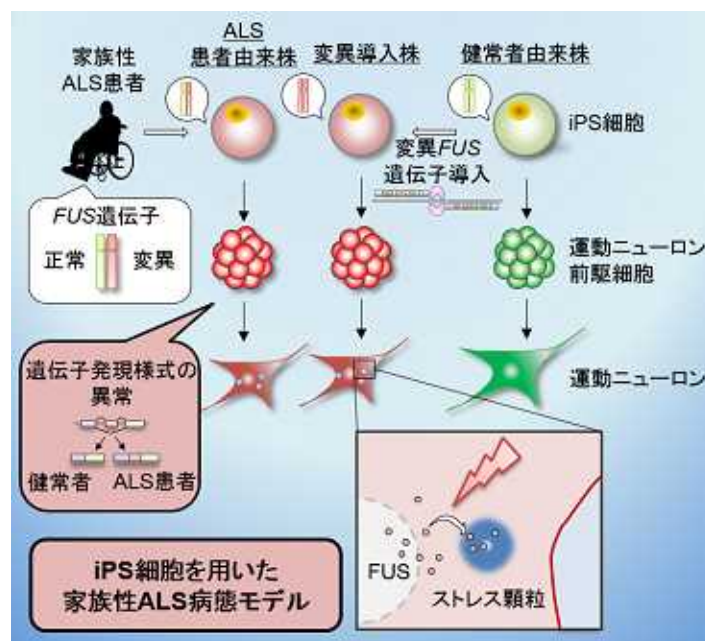
筋萎縮性側索硬化症（ALS）は四肢の筋力低下などの症状を呈し急速な進行性を示す運動ニューロン変性疾患として知られており、現在有効な治療法は無くその病態メカニズムも明らかとなっていない神経難病です。ALS患者のおよそ10%は家族歴があり、その原因遺伝子としてSOD1やTARDBP、FUSなど複数報告されています。

これまでに遺伝子に変異を加えたマウスや培養細胞を用いてALSの解析が行われていますが、実際の患者の症状を十分に反映できているとは言えません。2006年に京都大学の山中伸弥教授らが開発したiPS細胞技術は、患者の皮膚細胞から、これまで手に入れることが困難であった神経系の細胞を作製すること、ならびにその発生過程・病態進行過程を培養皿の上で再現す

ることを可能にする革新的技術であり、本研究ではこの iPS 細胞技術を駆使することで、新たな ALS の病態とそのメカニズム解明を試みました。

## 2. 研究の概要と成果

本研究グループは FUS 遺伝子に同一遺伝子変異を持つ 2 名の兄弟患者から皮膚細胞の提供を受け、iPS 細胞の樹立を行いました。樹立した ALS 患者由来 iPS 細胞株を運動ニューロンへと分化誘導し、各分化段階における解析を実施したところ、FUS タンパク質の存在部位の異常、FUS タンパク質を伴うストレス顆粒 (注 6) 形成、アポトーシス (注 7) の誘導、短縮した神経突起といった複数の多角的な病態を見出すことに成功しました。さらに、これらの病態が運動ニューロンにおいて特に顕著に表出することを明らかにしました。その他にも、運動ニューロンの発生段階における解析から、これらの ALS 特異的な病態は運動ニューロン前駆細胞の段階から確認される複数遺伝子の発現様式の異常に起因していることが示唆されました。また、一方で健常者由来の iPS 細胞に FUS 遺伝子変異を組み込んだ、iPS 細胞株 (以下、変異導入株) を作製し、同様の病態解析を実施したところ、ALS 患者由来株でみられた病態が変異導入株でも同程度に確認されることが明らかとなりました。以上のように本研究成果は運動ニューロンが選択的に侵されるという ALS 病態を培養皿の上で再現可能であることを示し、これまでに報告されていなかった新たな病態を明示しただけでなく、その病態の少なくとも一部が遺伝子発現様式の異常と特定の遺伝子変異に起因することを世界で初めて明らかにしました。



## 3. 今後の展開

本研究成果は、今後予想される ALS 特異的 iPS 細胞を用いたより詳細な解析から、従来では検出不可能であった ALS 病態初期における異常等を見出すことが十分に可能であることを示唆しており、iPS 細胞技術が ALS 病態全容解明を推し進める強力なツールとなることが期待され

ます。さらには、ALS 患者由来の iPS 細胞を活用することで実際の臨床像をより色濃く反映した ALS モデル構築が可能となることから、既存のモデルよりも高精度な治療薬開発や ALS の根本的な治療薬開発への応用が期待されます。

#### 4. 論文について

タイトル “ Establishment of in vitro FUS-associated Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Model Using Human Induced Pluripotent Stem Cells “  
(邦訳) (ヒト iPS 細胞を用いた FUS 関連家族性筋萎縮性側索硬化症についての in vitro モデルの構築)  
著者名 一柳直希\*、藤森康希\*、矢野真人\*\*、石原(藤崎)央子、曾根岳史、秋山徹也、岡田洋平、赤松和土、松本拓也、石川充、西本祥仁、石原康晴、佐久間哲史、山本卓、築地仁美、鈴木直輝、割田仁、青木正志、岡野栄之\*\*  
\* co-first authors \*\*co-corresponding authors  
掲載誌 「Stem Cell Reports」オンライン版

#### 5. 謝辞

本研究は科学技術振興機構(JST)/日本医療研究開発機構(AMED) 再生医療実現拠点ネットワーク事業「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」、厚生労働省(MHLW)/AMED 難治性疾患実用化研究事業「筋萎縮性側索硬化症(ALS)新規治療法開発をめざした病態解明」、AMED 医療研究開発推進事業「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/AMED 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」京都大学 再委託費、文部科学省(MEXT)/日本学術振興会(JSPS) 新学術領域研究「脳タンパク質老化と認知症制御」、MHLW/AMED 再生医療実用化研究事業「精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究」の助成を受けて実施されました。

##### 【用語説明】

(注1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis)  
ALS は運動ニューロン選択的に侵される神経変性疾患であり、年間におよそ 1 万人に 1~2 人の確率で発症するとされ、日本にも約 1 万人の患者がいるとされています。多くは家族歴のない孤発性ですが、約 10%は遺伝性であり複数の変異遺伝子が同定されています。現在有効な治療法はなく、早期の治療法・治療薬開発が待ち望まれています。

(注2) 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) (Induced pluripotent stem cell : iPS cell)  
2006 年に京都大学の山中伸弥教授らのグループによって世界で初めて作成された細胞のことで、2007 年にヒトでも同様の細胞が作製されました。この細胞は、皮膚組織などの体細胞に Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc といった転写因子を導入することで作成され、体のあらゆる組織や細胞に分化可能な多能性を獲得します。この技術は、本研究のように神経細胞のようなヒトの細胞を用いた研究が困難であった分野に、新たな研究手法を生み出しました。また、拒絶反応のない移植細胞として利用することもでき、再生医療の分野では大きく注目されています。

(注3) 運動ニューロン  
運動ニューロンは神経の一種で、骨格筋へ伝令を送る機能を担っています。ALS 患者においては

運動ニューロンが選択的に変性することで運動機能が減衰していき、筋萎縮や筋力低下を呈します。

(注4) FUS 遺伝子

FUS 遺伝子は ALS の原因遺伝子の一つであり、FUS 遺伝子からコードされる FUS タンパク質は遺伝子発現調節などを行う多機能タンパク質です。

(注5) ゲノム編集

ゲノム上の標的とする遺伝子の破壊や、他の遺伝子の挿入などを可能にする、遺伝子改変技術の総称です。

(注6) ストレス顆粒

ストレス顆粒は、ストレス刺激にตอบสนองして一過性に形成される細胞内構造体であり、ストレスから細胞を防御する機構として考えられていますが、ALS では異常にストレス顆粒が形成され、逆に細胞毒性を発揮してしまうと考えられています。

(注7) アポトーシス

アポトーシスは生体に不要・有害な細胞を積極的に排除するようプログラムされた細胞死のことです。アポトーシスの正常な制御が破綻すると異常に細胞死が起こり、様々な疾患を引き起こしてしまいます。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室  
教授 岡野 栄之(おかの ひでゆき)  
TEL 03-5363-3746 FAX 03-3357-5445  
E-mail: hidokano@a2.keio.jp

東北大学大学院医学系研究科神経内科  
教授 青木 正志(あおき まさし)  
TEL 022-717-7189 FAX 022-717-7192  
E-mail: aokim@med.tohoku.ac.jp

新潟大学大学院医歯学総合研究科  
神経生物・解剖学分野  
准教授 矢野 真人(やの まさと)  
TEL 025-227-2054 FAX 025-227-0753  
E-mail: myano@med.niigata-u.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:  
谷口、吉岡  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 3 5  
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612  
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

東北大学大学院医学系研究科・医学部 広報室  
講師 稲田 仁  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1  
TEL: 022-717-7891, FAX: 022-717-8187  
E-mail: hinada@med.tohoku.ac.jp