

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: iPS 細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発

2. 研究代表者: 井上 治久(京都大学 iPS 細胞研究所 准教授)

### 3. 研究概要

本研究では、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者 iPS 細胞から神経系細胞を分化誘導し、神経変性を生じる微小環境(ニッチ)を再現します。また、ニッチのミスフォールドタンパク質モニタリングによる疾患予防法の確立、遺伝学的解析によるニッチ制御分子同定と該分子機能のモデル動物での評価を行います。この研究により、現在これらの神経変性疾患制圧のために最も重要とされる『早期診断・早期治療』をより発展させた個別化医療開発が可能になることが期待されます。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

ALS や AD など神経性疾患患者由来の iPS 細胞を作製し、その疾患特異的 iPS 細胞を用いて、神経変性を生じる生体内微小環境の再現を基に、病態解析や早期診断と予防法の確立に向けた、制御分子の同定及び評価を行った。

ALS については、家族性 ALS 患者由来の iPS 細胞(ALS-iPS)の樹立に成功した。その ALS-iPS を運動ニューロンに分化誘導させて純化することで、病態変化の分子メカニズムの一端である TDP-43 蛋白質と結合する RNA の代謝亢進を見出した。また、そのメカニズムに着目し、新たな治療薬候補としてアナカルジン酸を見出したことは評価される。AD についても、AD 患者由来の iPS 細胞(AD-iPS)を樹立することにより、疾患原因遺伝子の研究が進んでいる。AD-iPS から誘導した神経細胞では、分化成熟過程でアミロイドペプチド $\beta$ (A $\beta$ ) 42/40 比が徐々に低下する点に着目し、新たな治療標的候補となる分子を発見した。

当初、ALS や AD などの遅発性疾患では、iPS 細胞を作製して神経分化させた細胞レベルで、疾患に由来する表現型が見られるとは予想していなかった。実際には、細胞レベルで変化が見られ、ドラッグスクリーニングに使える可能性が出たことは、他の神経疾患にも波及する成果である。

総じて、研究は当初計画に沿って着実に進捗しており、ALS 及び AD どちらの疾患についてもそれぞれ成果がでている。病態解析については未だ途上の課題もあるが、神経変性疾患を防ぐために必要な診断、治療へとつながる可能性もうかがえ、今後の進展に強く期待する。

#### 4-2. 今後の研究に向けて

iPS 細胞研究に期待されている分野でもあり、当初の研究計画に沿って、今後も着実に研究を推進していただきたい。特に、疾患 iPS 細胞を用いる研究では、対照群を適切に設定していただきたい。

また、本研究で構築した、疾患特異的 iPS 細胞から分化させた神経細胞の表現型を指標にしたスクリーニング系からは、新しい医薬品候補が見つかる可能性がある。しかし、アルツハイマー病では発症後に A $\beta$ 42 抑制薬を投与しても効果が少ないことがわかっており、今後、予防的に使うことのできる医薬品開発が期待されている。本プロジェクトより創出される創薬候補物質については、予防薬としての効果をも検証していただきたい。

孤発性のアルツハイマー病で、AD-iPS 由来神経細胞において細胞内の A $\beta$ 42/40 比と発症年齢が相関するというデータは非常に興味深い。これまでの多くの遺伝学的研究との整合性について、今一度確認していただきたい。

研究代表者のリーダーシップのもと、iPS 細胞作製、それを用いた病態解析、モデル動物評価系の作製等の高度な技術と実績を持つ 4 つのグループが、それぞれの特徴を生かし効率よく研究が行なわれている。一部アドバイザー的に参加している研究者の役割を明確にし、さらに効果的な研究推進体制を構築していただきたい。

この分野は、世界的に競争の激しい分野であり、常に研究の優位性を意識する必要がある。特に、A $\beta$ 42/40比の研究や TDP-43 の標的 RNA の同定等が進展し、多くの孤発例患者にまで一般化できる発見を目指して、よりインパクトの高い論文発表を目指していただきたい。

#### 4-3. 総合的評価

疾患特異的 iPS 細胞を作製することにより、ALS 及び AD という2つの重要な神経疾患について iPS 細胞の樹立に成功し、順調に成果を挙げている。また、細胞レベルでの疾患に由来すると考えられる表現型の変化、iPS 細胞から神経細胞分化成熟過程での変化を捉えてドラッグスクリーニングに利用する方法を見出しており、創薬応用を見据えた基礎基盤研究を着実に進めている。

ALS に関する研究は、現在 RNA を対象とした研究分野でも盛んにおこなわれている。本プロジェクトにおいては、多くの研究費、時間をかけて患者から iPS 細胞を確立し研究をすすめるだけの価値があるインパクトのある研究成果をだしていただきたい。

iPS 細胞研究に期待されている分野の1つで、世界的に競争の激しい分野ではあるが、チームの力を結集し国際的に抜きんできた独創的な研究となるよう、更なる発展が望まれる。