

# 疾患特異的 iPS 細胞による希少難治疾患への取り組み

京都大学の山中伸弥教授らによって樹立された人工多能性幹細胞 (iPS細胞) は、これまでの発生生物学の常識を覆す世紀の大発見でした。iPS細胞が最も注目されている点は、胎性幹細胞 (ES細胞) に替わる再生医療の利用と疾患の原因解明や新しい創薬ターゲット探索の基盤技術としての応用です。本稿では、iPS細胞を用いた病態研究や創薬研究の中で、とりわけ希少難治疾患研究へ焦点を当て、その取り組みについて最近の動向を紹介します。

## 疾患特異的iPS細胞

ある患者の体細胞から作製されたiPS細胞を疾患特異的iPS細胞と呼びます (図1)。疾患特異的iPS細胞は、これまで適切な動物モデルがなく、患者数が非常に少ないために臨床研究が遅れている希少難病疾患の病態解明や新規治療法を開発する画期的な方法論を提供します。

その研究応用として、神経変性疾患の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を取り上げてみましょう。ALSは、運動ニューロンの変性・細胞死によって重篤な筋肉

の萎縮と筋力低下をきたす希少難病です。その詳細な原因はいまだ不明です。ALS患者の皮膚細胞から山中因子<sup>1)</sup>によって得られた疾患特異的iPS細胞に種々の分化誘導因子で処置しますと運動ニューロンに分化した細胞を得ることができます。この患者由来運動ニューロンを臨床経過同様に神経変性・細胞死へと導く細胞試験系が確立できると、ALSの発症原因や病態進展機序の解明が進み、予防法、革新的な治療法につながることを期待できます。

## 日本政府のiPS細胞研究支援策

iPS細胞研究に対して日本政府は、異例の早い対応をみせました。2007年11月20日に、山中伸弥教授らによるヒト皮膚細胞からiPS細胞作製の成功が報じられたわずか1ヵ月後の同年12月22日には、iPS細胞研究を日本全体で戦略的に推進する「iPS細胞研究等の加速に向けた総合戦略」が策定されています。2009年1月20日に提出された総合戦略の改訂版には、幹細胞・再生医学研究の振興方策を検討する「幹細胞・再生医学戦略作業部」の設置、日本全体の研究推進体制の確立と支援を図る「iPS細胞等研究ネットワーク」の構築、中核的研究組織整備の一環としての「iPS細胞研究センター(京都大学)」の設置、産学官連携を含めたiPS細胞研究の推進と社会還元に関する取り組みやiPS細胞に関する知財の管理・活用体制の整備等が盛り込まれています。

政府によるiPS細胞研究の推進事業には、文部科学省と経済産業省の研究支援事業 (表1) や文部科学省と厚生労働省の科学研究費補助金事業に疾患特異的iPS細胞による病態解析と創薬研究の基盤技術に関する研究課題が取り上げられています。その他に

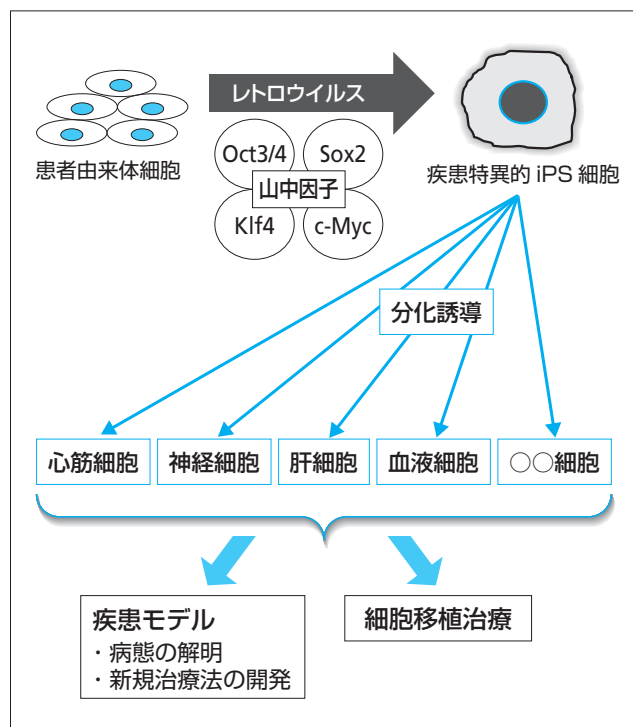


図1 疾患特異的iPS細胞

表1 文部科学省と経済産業省の主なiPS細胞研究支援事業

研究推進事業	所轄省庁	病態解析／創薬研究の基盤技術に関する研究内容
再生医療の実現化プロジェクトⅡ期	文部科学省	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iPS細胞の標準化、分化誘導細胞の特性、品質や純度に関する技術開発</li> <li>• 難病や生活習慣病等の治療</li> <li>• 研究用幹細胞バンク整備</li> </ul>
戦略的創造研究推進事業	文部科学省 (JST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明</li> <li>• 新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築</li> </ul>
戦略的イノベーション創出推進事業 (S-イノベ)	文部科学省 (JST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• iPS細胞由来ヒト肝幹細胞ライブラリーの構築によるファーマコセロミクス基盤技術開発</li> <li>• 創薬・毒性試験と再生医療のためのヒトES/iPS細胞由来眼組織をモデルとする高品質細胞調製・利用技術の遺伝子・細胞操作を駆使したシステムの開発</li> </ul>
ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発	経済産業省 (NEDO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発</li> </ul>

出所：各省庁ホームページから作成。

も、先端医療開発特区（スーパー特区）の「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」において、産学連携のもとにiPS細胞技術を用いた新薬の毒性試験系の開発、疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究が成果実現ロードマップに示されています<sup>2)</sup>。さらに、2012年には、iPS細胞の基礎研究から難病の発症機構の

解明、創薬・治療法の開発を目指す研究拠点を設置する文部科学省と厚生労働省の「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」がスタートする予定になっています。このように疾患特異的iPS細胞を用いた難病を含む病態研究や創薬基盤技術開発に向けた研究体制は整いつつあります。

表2 科学研究費補助金事業に採択された疾患特異的iPS細胞による希少難病研究

疾患群	疾患名	採択数
血液系疾患	原発性骨髄線維症、血友病、難治性小児骨髄異形成症候群、先天性骨髄不全症候群/シュバハマン・ダイヤモンド症候群、血液貪食症候群ファンコニ貧血(類縁疾患を含む)	7
免疫系疾患	クリオピリン関連周期性発熱症候群(CINCA症候群)、高IgD症候群、毛細血管拡張性運動失調症、遺伝性好中球減少症(HAX1異常症)	8
代謝系疾患	脂肪萎縮性糖尿病	2
神経・筋疾患	デュシェンヌ型筋ジストロフィー症、アルツハイマー病、クラッペ病、パーキンソン病(類縁疾患を含む)、筋萎縮性側索硬化症、ペルオキシソーム欠損症、レット症候群、筋ジストロフィー、ペリツェウス・メルツバッハー病、ライソゾーム病、先天性大脳白質形成不全症、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ、脊髄小脳変性症、脊髄性筋萎縮症、大脳皮質基底核変性症、難治性てんかん	26
精神疾患	統合失調症	2
視覚系疾患	網膜色素変性、網膜変性疾患、緑内障、先天性難治性網膜・視神経障害	5
聴覚・平衡機能系疾患	遺伝性難聴、前庭水管拡大症	2
循環器系疾患	肥大型心筋症、心筋症	3
呼吸器系疾患	慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症、難治性呼吸器疾患	3
消化器系疾患	ヒルシュスプルング病、唾液分泌障害	2
骨・関節系疾患	低フォスファターゼ症、難治性骨軟骨疾患、低身長症	3
腎・泌尿器系疾患	多発性嚢胞腎	1
癌・感染症	小児難治性肉腫、レトロウイルス感染症	2
その他の疾患	ダウン症候群、先天性遺伝性疾患、チャージ症候群、ヴァーター症候群	5

## 疾患特異的iPS細胞を用いたアカデミアによる希少難病研究

文部科学省と厚生労働省科研費補助金事業で採択された疾患特異的iPS細胞研究による希少難病疾患名を表2にまとめました。この表から、iPS細胞が発明されて数年にもかかわらず、多くの希少難病疾患が研究の対象とされており、疾患特異的iPS細胞が希少難病の病態解明や治療法の開発にいかん期待されているかがうかがえます。

希少難病疾患研究の対象として最も多い対象疾患群である神経・筋疾患には、パーキンソン病や脊髄小脳変性症のように罹患組織から細胞を非侵襲的に採取することが不可能な疾患やALSや脊髄性筋萎縮症のように、疾患細胞である運動ニューロンを採取できたとしても大半の細胞が変性ないし死滅しており、十分な機能解析ができない疾患などが多く含まれています。疾患特異的iPS細胞は、患者から非侵襲的方法で採取した体細胞を初期化後に目的とする分化誘導細胞を大量に得ることができるので、上述したような神経・筋疾患のような疾病の病態解析にとって特に有効な手法といえます。

また、これまでの医学研究手法では、解明が不可能な希少難病疾患が疾患特異的iPS細胞による研究対象として採択されています。ミエリンの主構成脂質であるガラクトシルセレブロシドを分解するガラクトセレブロシターゼの欠損により引き起こされる遺伝性脳白質変性症のクラッペ病、乳児期に出現する眼振と頭部の振戦を特徴とするX連鎖劣性遺伝病のペリツェウス・メルツバッハー病、消化管の蠕動運動を司る神経叢の先天性欠損によって新生児・乳

- 1) Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4の4つの遺伝子が山中因子と呼ばれている。
- 2) iPS細胞医療応用加速化プロジェクトでは、「再生医療の実現化プロジェクト」の研究拠点(京都大学、東京大学、慶應義塾大学、理化学研究所)などと国内大手企業(武田薬品工業、アステラス製薬、島津製作所)との産学連携体制が構築されている。

児期より腸管拡張・腸閉塞像を呈するヒルシュスプルング病、視覚聴覚の二重障害を呈する先天性疾患であるチャージ症候群や多系統にわたる先天異常疾患のヴァーター症候群などがその実例です。

## 疾患特異的iPS細胞を用いた希少難病研究における産官学連携

日本の大学などによるiPS細胞研究は、米国とともに世界をリードしています。iPS細胞研究の実用化に向けた動きも活発化しています。政府のiPS細胞研究ロードマップ策定による具体的な目標設定と研究支援策、京都大学による日米欧におけるiPS細胞技術に関する基本特許の取得やiPSアカデミアジャパンからiPS細胞技術特許のライセンスを受けた株式会社リプロセルによるヒトiPS細胞由来肝臓細胞の製品化など日本におけるiPS細胞の産業化に向けた環境は整備されつつあります。

今後、大学などによるiPS細胞研究がさらに加速されれば、より多くの疾患に対する病態の解明が進み、疾患原因遺伝子や治療標的分子の同定など希少難病疾患に対する医学研究は大きく前進するでしょう。

最新のサイエンスに基づくiPS細胞研究の成果を医薬品としていち早く希少難病疾患患者に届けるためには、アカデミアと製薬企業の連携による実用化研究が不可欠です。そのためには、アカデミアによる疾患特異的iPS細胞を用いた希少難病疾患の基礎研究や病態解明と製薬企業の創薬科学が融合した共創的研究の場の構築やこれまでに蓄積されてきた化合物ライブラリーの有効利用などが重要です。今後、さらなる産官学が一体となった疾患特異的iPSによる希少難病研究の進展と希少難病用医薬品の早期開発が望まれます。

(医薬産業政策研究所 統括研究員 辰巳 邦彦)

### (参考資料)

- (1) 医薬産業政策研究所、「iPS細胞を用いた希少難病疾患への取り組み」政策研ニュースNo.34 (2011年11月)