

＜シンポジウム (2)—9—2＞神経疾患 iPS 細胞の現状と展望

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 由来 iPS 細胞

井上 治久

(臨床神経 2012;52:1137-1138)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, 人工多能性幹細胞, 疾患モデリング, 迅速分化誘導

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPS 細胞) をもちいた研究に関しては, これまで3つの報告がある^{1)~3)}. 2008年, 高齢の Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 変異 ALS 患者さんの皮膚線維芽細胞より iPS 細胞が作製され, その iPS 細胞から脊髄運動ニューロンが分化誘導可能であること, 線維芽細胞から iPS 細胞にリプログラミング後も SOD1 遺伝子変異が保持されることが示された¹⁾. 2011年, vamp-associated protein B/C (VAPB) 変異 ALS iPS 細胞の研究では, VAPB の発現量が iPS 細胞から分化誘導後の ALS 運動ニューロンで減少していることが示された²⁾. 2012年, 変異 TDP-43 を有する ALS 患者さん iPS 細胞由来神経系細胞では TDP-43 の solubility が低下していること, ALS 運動ニューロンは, Phosphoinositide 3-kinase (PI3-kinase) 阻害に対してコントロール細胞より脆弱であることが示された³⁾. 本シンポジウムでは, 私達の研究室がこれまでえた ALS iPS 細胞をもちいた研究結果と既報告との共通点/相違点, さらに, 転写因子をもちいた iPS 細胞から特定のニューロンへの迅速分化誘導技術⁴⁾について紹介した.

iPS 細胞作製技術をもちいた疾患解析はその知見が蓄積しつつある. その知見は, iPS 細胞技術のいくつかの課題を解決した上で成立しつつある. その課題とは, 疾患解析としての control の設定, iPS 細胞クローンの選択法, clonal variation, 特定の神経への分化誘導効率/分化スピードなどである⁵⁾. 今後, これらの課題解決/改善がさらに進展することにより, iPS

細胞技術の広い疾患への応用が可能になると考えられる.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008;321:1218-1221.
- 2) Mitne-Neto M, Machado-Costa M, Marchetto MC, et al. Downregulation of VAPB expression in motor neurons derived from induced pluripotent stem cells of ALS8 patients. *Hum Mol Genet* 2011;20:3642-3652.
- 3) Bilican B, Serio A, Barmada SJ, et al. Mutant induced pluripotent stem cell lines recapitulate aspects of TDP-43 proteinopathies and reveal cell-specific vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5803-5808.
- 4) Hester ME, Murtha MJ, Song S, et al. Rapid and efficient generation of functional motor neurons from human pluripotent stem cells using gene delivered transcription factor codes. *Mol Ther* 2011;19:1905-1912.
- 5) Inoue H, Yamanaka S. The use of induced pluripotent stem cells in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:655-661.

Abstract

ALS patient-specific iPS cells

Haruhisa Inoue

Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University

Disease modeling of ALS using patient-specific iPS cells provides several insight into ALS pathogenesis^{1)~3)}. Solutions, including rapid differentiation from iPS cells to motor neurons⁴⁾, to technical hurdle of iPS cell technology⁵⁾ will advance the field of disease modeling of ALS.

(Clin Neurol 2012;52:1137-1138)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis (ALS), induced pluripotent stem cell (iPS cell), Disease modeling, rapid differentiation
