



藤田医科大学病院 臨床遺伝科 病院准教授
 総医研 分子遺伝学研究部門 特別研究員
 池田 真理子

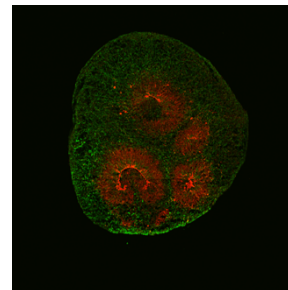
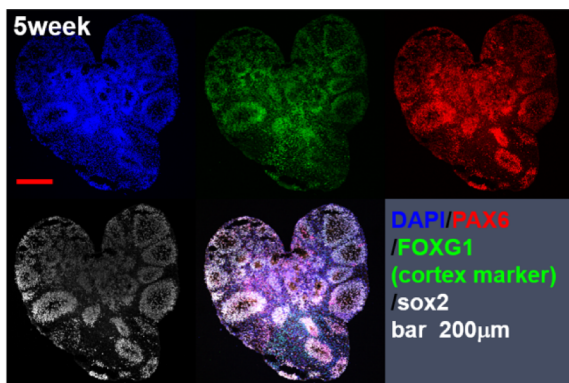


藤田医科大学
 FUJITA HEALTH UNIVERSITY

疾患iPSC/ゲノム編集ESCを用いた大脳三次元モデル作成

【背景】 福山型筋ジストロフィー (FCMD) は本邦特有の重篤な難病で、筋症状に加え滑脳症など重度な中枢神経症状も併発し予後不良です。本邦には約千名の患者が存在します。これまでにFCMDが責任遺伝子フクチン非翻訳領域への、トランスポゾンの挿入型変異によるスプライシング異常症であることを発見し、アンチセンス核酸 (AON) を動物・患者細胞系に投与し、骨格筋での正常蛋白の回復、標的蛋白の α ジストログリカンの糖鎖回復に成功しています (Taniguchi-Ikeda et al, *Nature* 2011, 特許1 (スプライシング部位に相補的なAON投与、エクソントラップ阻害剤に関する内容))。しかし本疾患は、病態を反映する適切な動物モデルが存在しません。申請者は疾患特異的iPS細胞やゲノム編集を用いた遺伝子改変ES細胞を用いて、**三次元培養法を用いた疾患モデル**を作成し、その病態の形成時期を明らかにしました。また、低分子化合物やアンチセンス核酸を用いたレスキュー実験を行い、胎児時期での作用臨界期の検討や中枢神経系異常の表現型の解析を行っています (投稿準備中)。

【提供するシリーズ】 世界に先駆けて三次元脳培養法を開発した笹井芳樹先生が確立した方法 SFEB/SFEBq (serum-free floating culture of embryoid bodylike aggregates with quick reaggregation) 法をさらに改良し、**大脳皮質を効率的に作成できる系** (Watanabe et al *Cell. Rep.*, 2017) を用います (図参照)。本方法のメリットはどの方法で樹立したiPSC/ESCにおいても効率的に大脳皮質を作成することが可能です。また、特に大脳皮質への分化効率の良いkhES1ラインやWA09ラインをもちい、ゲノム編集を用いたKO株を作成し、疾患のisogenic controlのある評価系を使用できます。SFEBq法を応用し、二次元培養法では再現できなかった大脳皮質層構造の構築や、抑制性/興奮性ニューロンの相互作用などの研究が可能となります。また、本方法により**薬剤効果判定や薬剤効果での大脳皮質の形態・機能の改善をさまざまな疾患で応用が可能**です。



図左 sFEBq法を用いたiPSCでの大脳皮質オルガノイド大脳皮質マーカーの確認
 図右 sFEBq法を用いES細胞を長期培養しグリア細胞を確認 (投稿準備中)

【関連文献・知財等】

特許 1 : 福山型筋ジストロフィー治療用医薬組成物 特願2012-86891 (KP11063)
文献 : Mariko Taniguchi-Ikeda et al., Restoration of glycosylated alpha-dystroglycan in disease models of Fukuyama muscular dystrophy, 投稿準備中