

2019年12月16日

株式会社幹細胞&デバイス研究所

<http://scad-kyoto.com/>

京都府立医科大学との共同研究開始のお知らせ ～患者由来 iPS 細胞を用いたシャルコー・マリー・トゥース病疾患モデルの開発～

株式会社幹細胞&デバイス研究所（本社：京都市、代表取締役 加藤謙介、以下「当社」）は、この度、京都府公立大学法人京都府立医科大学（理事長 金田章裕、以下「京都府立医科大学」）の医療フロンティア展開学（中川正法教授）および脳神経内科学（水野敏樹教授）との間で、遺伝性神経難病の一つであるシャルコー・マリー・トゥース病（以下「CMT」）の治療法開発を目指した疾患モデルの開発に関する共同研究契約を締結しました。

CMT は、手足の運動と感覚が徐々に障害されていく進行性の神経難病です。遺伝性の末梢神経疾患の中で最も患者数が多く、全世界の患者数は 280 万人に達すると推定されていますが、有効性が証明された治療薬はまだ無く、一刻も早い治療法開発が望まれています。

本共同研究では、CMT 患者の血液から iPS 細胞を作製し、さらに神経系細胞へと分化誘導して培養することで、CMT における神経障害を再現した「CMT 疾患モデル」の開発に取り組みます。CMT 患者でみられる脱髄ならびに軸索障害などの異常を再現した末梢神経、およびそれを用いた薬効評価系を確立し、発症メカニズムの解明や治療薬候補の探索への応用を目指します。

京都府立医科大学・医療フロンティア展開学および脳神経内科学は、CMT の診断・治療・ケアの研究に関して国内を代表する拠点です。CMT 患者団体と協力して公開講座を全国各地で開催するなど病気に関する啓発活動を継続的に行っており、また CMT 患者由来 iPS 細胞を活用した基礎医学研究も精力的に進めています。

当社は、配向性ファイバーを培養足場として用いた細胞培養技術の開発に取り組んでおり、配向性ファイバーが神経細胞の成熟化を促進し、神経細胞の長期安定培養を可能にしていることを見出しています。なお当社は、国家戦略特別区域法にもとづき、ヒト血液由来の iPS 細胞や神経細胞等の開発および製造事業の実施について、2018 年 12 月、内閣総理大臣より事業計画の認定を受けており、さらに 2019 年 11 月、厚生労働大臣より特定認定を受けたことで、規制緩和措置を受けています。

本共同研究およびその後の研究開発によって、CMT の病態解明と治療法開発の進展への貢献を目指します。また、患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデルの作製と創薬応用は、iPS 細胞技術の応用分野の中で特に期待されており、本共同研究で得られた知見やノウハウが CMT 以外の神経疾患の治療法開発にも寄与しうると期待されます。

【本件に関するお問い合わせ先】

京都府立医科大学 神経内科学

TEL:075-251-5794; E-mail: neurokpu@koto.kpu-m.ac.jp

株式会社幹細胞&デバイス研究所 経営管理室 千秋

TEL: 075-744-1114; E-mail: scad.info@scad-kyoto.com

補足資料

【本共同研究のポイント】

- CMT 患者由来の iPS 細胞から分化誘導した末梢神経とシュワン細胞を弊社の開発したファイバーデバイス上で共培養し、神経の軸索の周りに髄鞘が形成された「CMT 疾患モデル」を作製します。
- 本疾患モデルにおいて、髄鞘化不全、脱髄、および神経伝導速度の遅延といった、CMT に特徴的な病態が再現されることを確認します。
- 引き続き本 CMT 疾患モデルを用いた病態の解明や治療薬候補物質のスクリーニングを行い、CMT の治療法開発への貢献を目指します。

【CMT について】

CMT に代表される末梢神経障害をもつ患者さんは、手足の運動神経や感覚神経がダメージを受け、筋力低下や手足のしびれなどの症状が現れます。正常な末梢神経ではシュワン細胞が神経細胞軸索に巻き付き「髄鞘」を形成することで、神経細胞同士の高速かつ安定的な情報伝達が行われます。一方、CMT 患者の末梢神経では、髄鞘の形成不全や、形成された髄鞘の脱落（脱髄）や、あるいは神経細胞軸索が障害を受けた状態（軸索障害）が起きているとされています（図 1）。このような障害を受けた神経細胞は神経情報伝達をスムーズに行うことができなくなり、上記の症状が引き起こされていると考えられています。

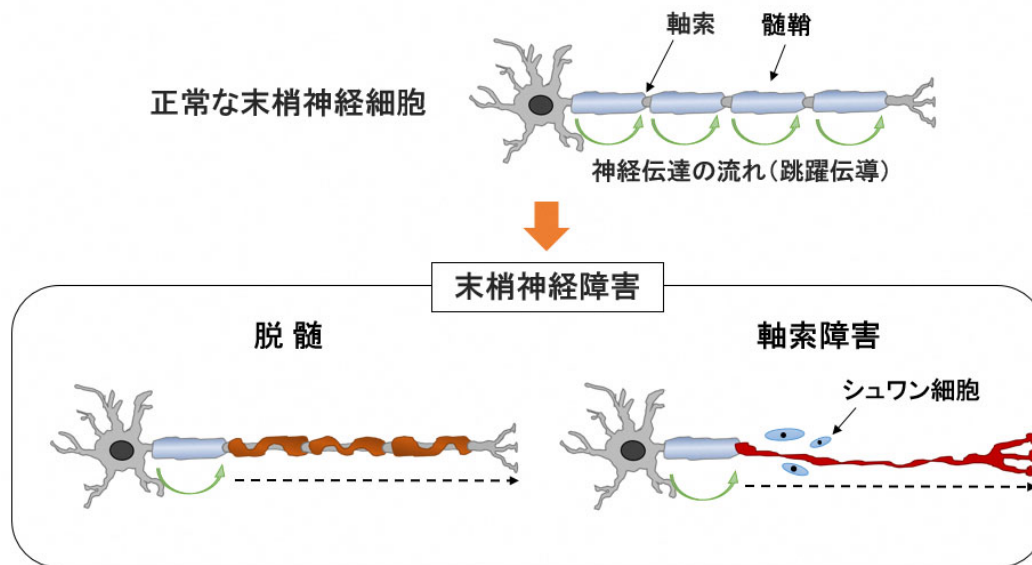


図 1 末梢神経障害（脱髄、軸索障害）の概念図

京都府立医科大学脳神経内科学（水野敏樹教授）は、CMT の診断・治療・ケアの研究に関して国内を代表する拠点です。CMT 患者の自然経過・診療状況等の情報を集積する患者レジストリシステム (<http://www.cmt-japan.com>) の開発と運用に加え、患者団体と協力して公開講座を全国各地で開催するなど CMT に関する啓発活動を継続的に行っています。CMT 患者由来 iPS 細胞を活用した基礎医学研究も精力的に進め、患者由来の細胞でミトコンドリアの異常凝集や活性酸素種の増大といった特徴が観察されたことを報告しています。

【本研究の背景】

2019年現在、製造販売承認がされているCMTの治療薬はありません。CMTの治療薬開発を行うため、これまではマウスやラットの遺伝子改変動物が薬効評価に用いられてきました。しかしながら、これらの動物モデルの表現型は病態を十分に再現できず、また動物を用いた薬効試験で得られたデータがヒト生体において反映されるかは不明です。このような経緯から、CMT患者の病態を再現するヒト由来神経細胞を用いた薬効評価系の開発が求められています。

【本研究の取り組み】

当社は、配向性ファイバーを培養足場として用いた細胞培養技術の開発に取り組んできました。配向性ファイバー足場上で神経細胞の培養を行うことで、ファイバーの配向方向に沿って細胞が整列した3次元組織を形成でき、神経細胞の機能的成熟に要する期間を短縮する効果が確認されました。また細胞とファイバー間の接着性向上により、長期培養試験時も神経細胞の凝集や容器からの剥離等が生じることなく細胞評価を実施することが可能です（図2）。

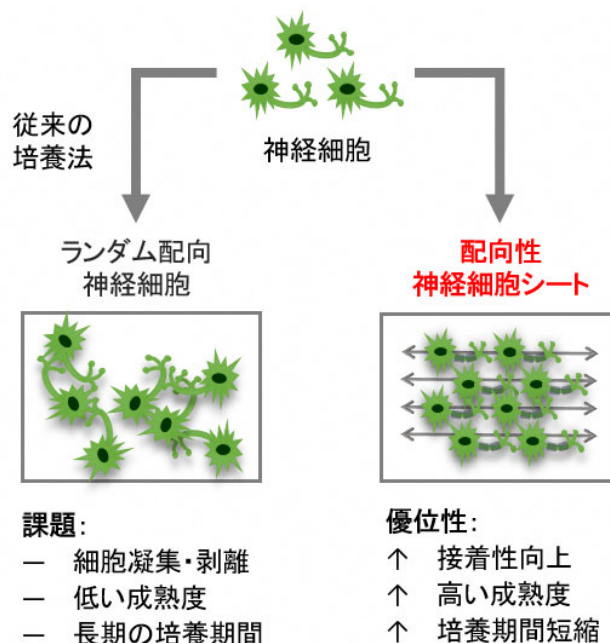


図2 ランダム配向神経細胞と配向性神経細胞シートの比較

髄鞘形成を促すために神経細胞とシュワン細胞を長期間共培養させる必要がありますが、従来の二次元培養では神経細胞特有の凝集や剥離が起こりやすく、これらの点が実用上の大きな障害となっています。本共同研究では、長期間の培養でも凝集や剥離を生じることなく培養を継続できるというファイバー足場の効果を利用して、神経細胞と神経細胞とシュワン細胞の共培養を行います。

本手法を基盤としてCMT患者由来細胞を用いた疾患モデルを作製し、髄鞘化不全、脱髄、および神経伝導速度の遅延といった、CMTに特徴的な病態が再現されることの確認を行います。また、CMTの

動物モデルにおける薬効に関する報告のある治療薬候補を本 CMT 疾患モデルで評価し、どのような作用を示すかを検証します（図 3）。

疾患モデルの確立後、引き続いて本 CMT 疾患モデルを用いた病態の解明や治療薬候補物質のスクリーニングを行うことで、CMT の治療法開発への貢献を目指します。

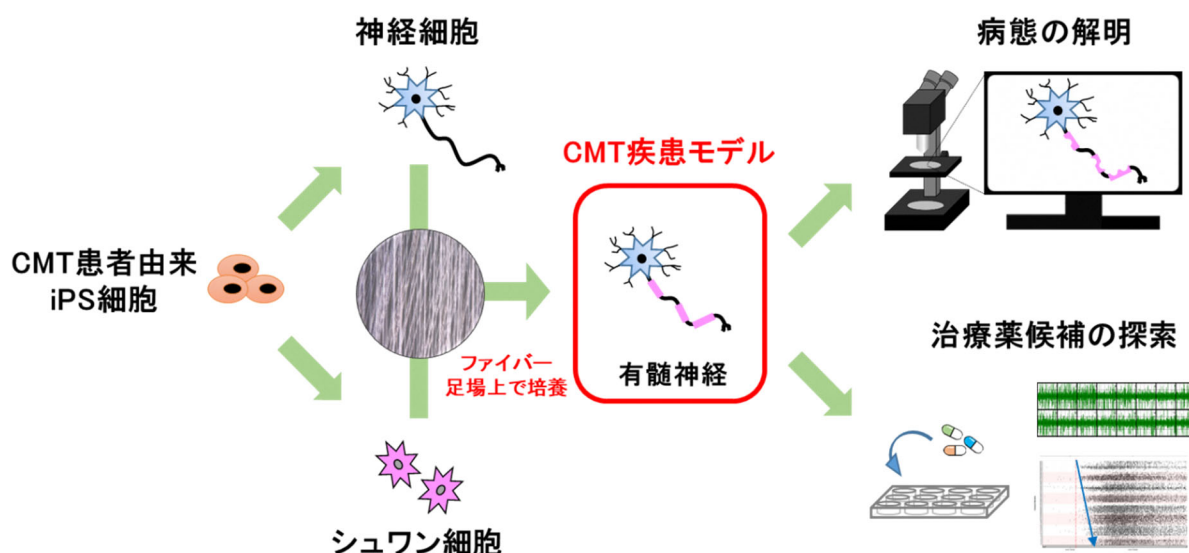


図 3 本共同研究の概要

【用語説明】

末梢神経：脳や脊髄などの中枢神経から分かれて、全身の器官・組織に分布する神経です。運動神経、感覚神経、自律神経の3つに分類されます。

シュワン細胞：末梢神経系におけるグリア細胞の一種であり、神経軸索の側面に付着する随伴細胞です。運動神経や感覚神経の軸索を覆うことで髄鞘を形成します。

軸索：神経細胞体から伸長した突起状の構造で、神経の興奮を伝える役割をしています。各神経細胞体の基部より1本ずつ伸びており、末端で分枝部分が次の神経細胞と接合して興奮を伝達します。

髄鞘：末梢神経細胞の軸索をシュワン細胞が何重にも巻きついた構造のことを指します。髄鞘が形成されることで、軸索の大部分が絶縁体となり神経伝導速度が高速化します。

脱髄：髄鞘が損傷され、軸索の神経線維が露出した状態となることです。絶縁体である髄鞘の消出により神経伝達が阻害され、運動障害や感覚障害など様々な症状が現れます。