

報道関係者 各位

報道解禁日時は、日本時間の平成25年5月2日（木）午前9時01分です。日時厳守でお願いします。

（送信枚数は、本書を含め15枚）

## 世界に先駆け、てんかんのiPS細胞を作成 —今後の難治てんかんの病態解明・治療薬開発に期待—

平成25年5月1日

このたび、福岡大学小児科、てんかん分子病態研究所の研究グループ（廣瀬伸一 教授、日暮憲道（研究員））（※1）と慶應義塾大学医学部生理学教室の研究グループ（岡野栄之 教授）は共同で、難治てんかん患者からiPS細胞を作成し、病態を反映した機能異常を再現することに成功しました。

てんかんは、有病率が全人口の1%に及ぶ非常に高頻度な脳の疾患で、繰り返すてんかん発作を特徴とします。一般的には抗てんかん薬といわれる飲み薬による治療が行われますが、約3割の患者は飲み薬では治らない難治てんかんを持っています。より有効性の高い、新たな治療薬の開発が望まれています。

今回、廣瀬教授らの研究グループは、*SCN1A* と呼ばれる神経細胞の活動に深く関わる遺伝子に異常のある、ドラベ症候群（※2）と呼ばれる難治てんかんの患者の皮膚細胞から、人工多能性幹細胞（iPS細胞）（※3）を作成することに成功しました。これらのiPS細胞から神経細胞を分化誘導した結果、ドラベ症候群由来の神経細胞では、神経細胞の機能が低下していることを確認しました。

これまで患者から作成したiPS細胞を用いた研究成果が様々な脳の疾患で報告されてきましたが、てんかんに関する報告はありませんでした。本研究では、てんかんという脳の機能的疾患において、iPS細胞を用いて培養皿上でてんかん脳の病態を再現することに、世界に先駆けて成功しました。

本研究成果は医学雑誌「Molecular Brain」のオンライン版で5月2日付けで公開されます。

本研究は、文部科学省・再生医療の実現化プロジェクト、疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究事業、科学研究費補助金などの助成によって行われました。

### 1. 研究の背景

てんかんは、自分の意思では抑えることができない、繰り返す「てんかん発作」を特徴とする脳の疾患です。全人口の1%が罹患しており、決して稀なものではありません。てんかん発作の症状は、全身がガクガクしたり、一瞬ビクツツしたり、動きが止まってぼーっと反応がなくなったりなど多彩ですが、それぞれの患者で一定の発作症状を持っています。あらゆる年齢での発症が確認されていますが、8割が小児期に発症します。脳の神経細胞はその電気活動によって情報をやりとりしていますが、この電気活動の興奮と抑制のバランスが正常な脳機能を維持するのに重要です。てんかんではそのバランスが様々な原因により崩れ、興奮しやすい状態に陥ることによって発症します。

てんかん患者の多くは、抗てんかん薬と呼ばれる薬を飲むことによって発作を予防することが可能です。しかし約3割の患者は、現在利用できる薬では発作を抑えることができない“難治てんかん”を患っています。種々の難治てんかんの中でも、乳児に発症するドラベ症候群は、その原因となっている遺伝子の異常が分かっている数少ない疾患です。それは、神経細胞の活動に重要なナトリウムチャネルという分子をコードしている *SCN1A* という遺伝子の異常で、てんかんに関わる遺伝子の中で世界的に最も研究されているものの一つです。

このチャネルは、マウスの研究では、脳の抑制機能を担っている神経細胞に発現しているため、この遺伝子の異常によって脳の抑制機能が低下し、てんかんを発症すると考えられています。ただし、マウスと実際の患者における脳神経細胞には多くの違いがあるため、実際の患者における発症のメカニズムの解明には、患者の脳神経細胞を使って研究することが望ましいのですが、実際は不可能です。

一方、京都大学山中伸弥教授らが開発した iPS 細胞技術は、患者の皮膚細胞から、これまで手に入れることが困難であった神経細胞のような細胞を作成することを可能にしました。そのため、種々の神経難病の研究に画期的な手法となることが期待され、世界的な研究競争が行われてきました。しかし、てんかんという脳の機能的疾患においては、これまでに細胞レベルでの機能解析が難しく、報告がありませんでした。

## **2. 主要な研究成果**

福岡大学医学部小児科、てんかん分子病態研究所の研究チーム（日暮憲道研究員、廣瀬伸一教授ら）と慶應義塾大学生理学教室の研究グループ（岡野栄之教授ら）は共同で、*SCN1A* 遺伝子に異常をもつドラベ症候群の患者の皮膚細胞から、京都大学山中伸弥教授らの方法（文献1）により iPS 細胞を作成し、神経細胞を誘導することに成功しました。この神経細胞を長期間培養し、*SCN1A* 遺伝子の発現している細胞を、レポーターと言われる技術を用いて選定し、パッチクランプと言われる電気生理学的な研究手法を用いてその細胞の電気活動を測定しました。その結果、ドラベ症候群の神経細胞では、電気的に活動する能力（活動電位を繰り返し発生する能力）が低下していることが分かりました。さらに、これらの神経細胞の大部分は、脳の抑制機能をつかさどる重要な神経細胞である、“GABA 作動性神経細胞”であることを確認しました。この結果は、脳の抑制機能の低下によってドラベ症候群が発症するという、前述したマウス研究における所見を支持するものでした。

iPS 細胞から作成した神経細胞の多くは機能的に未熟であることが多く、また、細胞の種類も均一ではないため、その機能的解析はこれまで容易ではありませんでした。し

かし、本研究で用いた手法によって、その機能的変化の一側面を明らかにすることができたことは、広くてんかんの患者から作成した iPS 細胞を、今後のてんかんの研究に広く応用できる可能性が示されました。

### **3. 今後の展望**

今回の研究では、患者由来神経細胞における GABA という神経伝達物質を作り、脳の電気活動を抑える神経細胞の機能低下が明らかとなりましたが、神経細胞は非常に多種多様です。現在、iPS 細胞技術、神経細胞培養技術は急速に発展しており、今後てんかんの iPS 細胞の解析を、さらに厳密にそれぞれの神経細胞にターゲットを絞って行うことが可能となります。これにより、マウス研究では暴くことが不可能な重要な病態と、新たな治療のターゲットの発見が期待されます。さらに、マウスではなく、実際の患者神経細胞を使うことにより安全かつそれぞれの疾患に特異的な新薬の開発が可能となります。

### **4. 論文名**

A human Dravet syndrome model from patient induced pluripotent stem cells

(患者由来 iPS 細胞を用いたドラベ症候群ヒトモデル)

Norimichi Higurashi, Taku Uchida, Lossin Christoph, Yoshio Misumi, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Yoichi Imaizumi, Bo Zhang, Kazuki Nabeshima, Masayuki X. Mori, Shutaro Katsurabayashi, Yuki Yoshi Shirasaka, Hideyuki Okano, Shinichi Hirose

本資料は、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会等に送信させていただいております。

---

#### **【本発表資料のお問い合わせ先】**

東京慈恵会医科大学小児科学講座助教

日暮 憲道 (ヒグラシ ノリミチ)

(平成 25 年 3 月末日まで福岡大学筑紫病院診療部小児科助手)

電話番号 : 03-3433-1111 (内線 3321)

F A X 番号 : 03-3435-8665

e-mail : higijh.n@gmail.com

電話がつかない場合は、メールでお問い合わせください。

#### **【本リリースの発信元】**

福岡大学企画部広報課長

重富 洋二 電話 092-871-6631 (代表)

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

富田いづみ 電話 03-3353-1211 (代表)

## 補足、用語の解説

### ※1：研究グループについて

本研究は、福岡大学と慶應義塾大学の共同研究の一環として、福岡大学・廣瀬伸一教授と慶應義塾大学・岡野栄之教授の指導のもと、日暮憲道 研究員（小児科学）が中心となって行いました。

### ※2：ドラベ症候群

問題なく成長発達していた乳児に突然発症する難治なてんかんです。てんかん発作は重度で、時に命を落とすこともあります。また、次第に知的障害が進行し、行動の障害、運動機能の障害（失調）も出現する大変重い疾患です。出生数2万から4万人に1人の頻度で発症すると見積られています。近年、難治てんかんの原因となる遺伝子の異常が少しずつ解明されていますが、このような遺伝子の異常が、実際の患者に見つかる頻度は低いのが現状です。しかし、本疾患では7割の患者で *SCN1A* 遺伝子に異常がみつかっています。本疾患は難治てんかんの研究において、原因遺伝子異常と臨床症状の関連性が深いため、世界的に盛んに研究されている大変重要なてんかんの一つです。

### ※3：人工多能性幹細胞（iPS細胞）（Induced pluripotent stem cell：iPS cell）

2006年に、京都大学の山中伸弥教授らのグループによって世界で初めて作成された細胞(1)で、ES細胞（胚性幹細胞）と同様に体を構成するすべての組織や臓器に分化できる能力（多能性: pluripotency）を持っています。この細胞は、皮膚組織などの体細胞に山中因子と呼ばれる *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-Myc* といった4つの転写因子を導入することで作成します。本研究のように患者由来の細胞から iPS細胞を作成し、目的の細胞に分化させることで、これまで技術的に不可能であった患者体内の組織(例えば神経細胞)における病態を再現できます。また、拒絶反応の無い移植組織として利用することができ、再生医療の分野では大きな注目を浴びています。

## 文献

(1) Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. and Yamanaka, S. (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, **131**, 861-72.