

IV. 骨免疫学と新たな治療への展望

4. iPS細胞を用いた骨格系難病研究

Application of iPS cells for the research of intractable skeletal diseases

吉富 啓之・戸口田淳也

Hiroyuki Yoshitomi(准教授), Junya Toguchida(教授, 副所長) / 京都大学ウイルス・再生医科学研究所, 同iPS細胞研究所

疾患特異的iPS細胞とは、特定の疾患に罹患した患者の体細胞より樹立された多能性幹細胞である。iPS細胞からそれぞれの疾患の原因となっている細胞・組織を分化誘導し、*in vitro*で病態を再現することで発症機構を理解し、さらにドラッグ・スクリーニングに向けたアッセイ系を構築することがさまざまな領域において展開されている。難治性骨格系疾患に関しても応用が進められており、すでに治療薬候補の同定に至った疾患もあり、これまで有効な治療法がなかった疾患に対して、新しい治療戦略の道を開く材料である。

はじめに

iPS (induced pluripotent stem)細胞は線維芽細胞や末梢血単核球などの体細胞に山中因子と呼ばれる遺伝子群(c-Myc, Oct3/4, Sox2およびKlf4)を一過性に強制発現させることで細胞が初期化され生じてくる多能性幹細胞であり、山中伸弥教授らにより2006年にマウスで¹⁾、2007年にヒトでその樹立が報告された²⁾。iPS細胞は無限の増殖能および体を構成するすべての細胞・組織への分化能を有することから、該当細胞・組織への誘導法が樹立できれば再生医療への応用のみならず採取が困難な人体組織を用いた研究への応用が可能である。希少難病であっても患者の体細胞から樹立したiPS細胞(以

下、疾患特異的iPS細胞)を用いれば繰り返し実験を行うことが可能であり、罹患細胞・組織を分化誘導させることで、疾患の病態や発症メカニズムを解析し、さらに網羅的な薬効評価を行うなど、これまで困難であったアプローチが可能となった。本稿では難治性骨格系疾患に対する疾患特異的iPS細胞を用いた治療研究の現状について概説する。

疾患特異的iPS細胞の樹立状況

わが国における多くの研究者が疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究に携わることができるよう、樹立した疾患特異的iPS細胞を公的細胞バンクに寄託する事業が進められてい

key words

iPS細胞
骨格系難病
ゲノム編集
進行性骨化性線維異形成症
(FOP)
ACVR1

る。我々も再生医療実現拠点ネットワーク事業の一つである「疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究」の一員として樹立・寄託を進めてきた。同事業の他の研究者の成果を含めて、2012～2016年度の5年間の事業において、軟骨無形成症(FGFR3病)、クライオピリン関連周期熱症候群、骨形成不全症、進行性骨化性線維異形成症、大腿骨頭壊死症後縦靭帯骨化症の6疾患に関して108株のiPS細胞を樹立し56株を理研BRCに寄託した。

疾患特異的iPS細胞を用いた病態再現

病態再現を成功させるための重要な要素は、対照細胞の選択と分化誘導技術の開発である。