

### 研究成果報告書の概要

講座等名	iPS・幹細胞応用医学講座	事業推進者名	六車 恵子
所属部門	神経部門		
分担研究課題	多能性幹細胞からの脳組織の構築およびその破綻に関する研究		
キーワード	iPS 細胞、ES 細胞、脳オルガノイド、3D 培養、神経疾患、画像取得、画像解析		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	六車 恵子（教授）：研究統括。研究の立案、遂行 玉田 篤史（准教授）：研究の立案、遂行 渡辺 祥司（助教）：研究の遂行と解析 次山ルシラ絵美子（博士研究員）：研究の遂行と解析 亀井 孝昌（大学院生）：研究の遂行と解析		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）	ヒト多能性幹細胞（ES 細胞・iPS 細胞）からヒト脳オルガノイド（脳様組織体）を作製し、組織学的、生理学的、分子遺伝学的な解析を実施した。疾患特異的 iPS 細胞の活用と関連技術の革新を進めることにより、ヒト脳の発生原理と機能発現の機序を解明し、神経疾患の克服につながることを目指した。		
	<b>ヒト iPS 細胞から作製した脳オルガノイドによる表現型解析と技術開発</b>		
	(1) 細胞および組織の破綻機序を解析するため、患者由来 iPS 細胞を樹立した。当該年度内では、神経変性疾患・神経筋疾患・視覚系難病を中心に 10 症例以上の難治性疾患患者を対象とした。これまでに樹立済みの疾患特異的 iPS 細胞とともに活用し、開発済みの自己組織的立体培養法 SFEBq 法により大脳・小脳・神経網膜・下垂体など様々な領域の脳オルガノイドを分化誘導した。健常者由来と患者由来の表現型を比較・解析を進め、各疾患の病態モデル化、発症機序の解明を目指した。なお、iPS 細胞の樹立は、学内および学外機関との共同研究の下、各機関の倫理審査承認計画の下で実施した。これらの成果は、原著論文 4 報、総説 1 報として報告した。		
	(2) 技術開発として、細胞特異的蛍光レポータータンパクノックイン iPS 細胞株、カルシウムイメージング用 iPS 細胞株、細胞形態解析用マルチカラー発現 iPS 細胞株、細胞特異的マスター遺伝子導入 iPS 細胞株などを作製した。また、学外機関との共同研究として、脳オルガノイドへ血管網形成を目的に、マイクロ流体デバイスを開発中である。成果の一部は国内外の学会において報告した。		
	(3) 小脳オルガノイドを活用した脊髄小脳変性症研究で共同研究を実施している、ロチェスター大学医歯学部生化学生物物理学専攻 黒崎辰昭准教授をお招きし、学内セミナーを開催した。演題名は「Nonsense-mediated mRNA decay: Quality and quantity control of gene expression in health and disease(ナンセンス変異依存 mRNA 分化機構による mRNA 発現管理と遺伝性神経疾患)」(2019 年 4 月 8 日)。		