

再生医学研究部

教授：岡野ジェイムス洋尚 分子神経科学，再生医学

教育・研究概要

再生医学研究部は、神経変性疾患・虚血性疾患等の難治性疾患に対する新規治療法の開発を目標に、遺伝子改変による疾患モデル動物、疾患 iPS 細胞、タイムラプス細胞イメージング技術、霊長類疾患モデル、非侵襲的生体イメージング技術などを駆使して基礎研究を行っている。

I. RNA 結合タンパク質による細胞体・軸索間拡散障壁の恒常性維持機構

nElavl (neuronal Elav like) タンパク質は、肺小細胞癌に伴う自己免疫性傍腫瘍性脳脊髄症の標的抗原として同定された因子であり、ショウジョウバエ Elav の哺乳類ホモログである。哺乳類には 4 種類の遺伝子が存在しており、ニューロンに特異的に発現するものは総称して nElavl タンパク質と呼ばれる。nElavl の発現は、胎生期から成体期に至るまで、中枢および末梢神経系のほぼ全てのニューロンで高く維持されている nElavl は RNA の特定の配列を認識して結合する RNA 結合タンパク質である。核内では、未熟な RNA (hnRNA) に結合することで RNA の選択的スプライシングを制御し、最終産物であるタンパク質の「質の調節」を行っている。一方、細胞質では、成熟した RNA (mRNA) に結合することで RNA の安定性を制御し、タンパク質の「量の調節」を行っている。nElavl は配列特異的に RNA に結合し、GU リッチな配列を持つ RNA が標的となる。現在、少なくとも 100 個以上の nElavl 標的 RNA が確認されているが、興味深いことにその多くはニューロンの軸索や樹状突起の構造・機能に関連する因子であることがわかっている。nElavl の標的 RNA である AnkyrinG はニューロンの軸索起始部 (AIS) に特異的に局在する。AIS は特有の分子群が集積した構造をもち、活動電位の発生の場であると同時に、細胞体・軸索間の拡散障壁としても機能することが示されている。AIS の細胞膜直下には細胞骨格タンパク質と足場タンパク質で構成される特殊な裏打ち構造があり、細胞膜には Nav チャネルが集積する。Nav チャネルは足場タンパク質である AnkyrinG を介して裏打ち構造につなぎ止められている。また AnkyrinG は、軸索の起始部に集

中して局在し、 β IV スペクトリンなどの細胞骨格因子をリクルートして拡散障壁を形成する。AnkyrinG 遺伝子をノックアウトもしくは発現をノックダウンすると、他の AIS 構成因子が軸索起始部に集積しなくなり拡散障壁機能が失われてしまう事から、AnkyrinG が AIS の構造及び機能に必要な不可欠な因子であることが示されている。成熟したニューロンにおいては軸索輸送障害の原因となり得る不必要な大型タンパク質の軸索への拡散を防ぐ必要があり、そのため拡散障壁の形成時期は厳格にニューロン分化・成熟のタイムテーブルに従って制御されている。nElavl3 KO マウスではこの機構が正常に働かなくなり、細胞内小器官が軸索へ流出し、軸索の変性が引き起こされていた。我々は障壁完成時期に一致して AnkyrinG のスプライシングパターンが劇的に変化することを発見した。また nElavl3 がエクソン 34 の選択的スプライシングを制御し、nElavl3 KO マウスにおいてエクソン 34 の選択に異常が生じていることを明らかにした。このように nElavl の機能解析から、AnkyrinG の選択的スプライシング制御機能および AnkyrinG の機能転換による拡散障壁形成の時間制御機構の一端が明らかになった (Ogawa Y, et al. Neurosci Res 2018)。

II. 患者由来 iPS 細胞を用いた双極性障害・反復性うつ病の病態解析

双極性障害は人口の約 1% が罹患する精神疾患であり、遺伝要因の関与が大きいことが知られているものの、分子細胞レベルの病態はほとんどわかっていない。最近、共同研究を行っている琉球大学の研究グループが沖縄県内の 16 の医療機関と共同で疾患多発家系を調査し、双極性障害と反復性うつ病が 3 世代にわたり多発している家系を発見した。琉球大学グループは、家系内で疾患に共分離する特定の染色体領域のハプロタイプを発見し、さらに同ハプロタイプ上に極めて稀なミスセンス変異をもつ遺伝子を見出した。そこで、我々は家系内患者 iPS 細胞が呈する神経細胞表現型と遺伝子変異の因果関係を明らかにすることを目的とし家系内双極性障害患者 3 名、家系内健常者 4 名の iPS 細胞を樹立した。双極性障害と反復性うつ病は類縁疾患と考えられ、本家系では両疾患罹患者は同じ原因変異を共有すると想定している。予備的な解析で家系内患者 1 名 1 クローンの iPS 細胞から分化誘導した神経細胞において、培養下でカルシウムイメージングを行い、神経活動性の亢進を観察した。本研究は世界で初めて双極性障害の遺伝型と表現型の関係を明らかにし、詳

細な分子病態の研究に発展する可能性がある。また、家系由来 iPS 細胞は孤発例由来細胞よりも明確な表現型の観察が期待でき、化合物スクリーニングなど治療薬開発に有用と考えられる。本細胞モデルは、双極性障害の病態研究や治療薬開発を飛躍的に加速し、多方面でのプレイクスルーを促す可能性がある。

Ⅲ. 高磁場 MRI を用いた霊長類脳画像データベースの構築

MRI による画像技術が発展したことにより、さまざまな霊長類の脳を3次元で詳細に画像化して比較解析することができるようになった。近年、ヒトと近縁な霊長類モデルを対象とした3D脳地図(MRI画像、組織画像)を作成し、ヒトの高次脳機能や精神・神経疾患の解明に利用しようとする機運が高まっている。その一方で、動物倫理的背景から霊長類を用いた実験が縮小傾向にあるため、既存の霊長類脳固定標本を活用しMRI画像を取得してデータベース化することによって、研究者間で共有することが求められている。我々は、京都大学霊長類研究所、Johns Hopkins 大学、慶應義塾大学と連携し、日本モンキーセンターが所有する霊長類脳標本コレクションを対象に、本学の高磁場MRI装置(9.4T)を用いて、脳の解剖画像と回路画像を収集することで、脳画像データベースを開発した(Sakai T, et al. Primates 2018) (<http://www.j-monkey.jp/BIR/index.html>)。本年度はまず12種の霊長類(Pygmy Marmoset, Owl Monkey, White-fronted Capuchin, Crab-eating Macaque, Japanese Macaque, Bonnet Macaque, Togue Macaque, Sykes' Monkey, Red Tailed Monkey, Schmidt's Guenon, De Brazza's Guenon, Lar Gibbon)に関する情報を公開した。日本モンキーセンターホームページからデータベースを公開することにより、医学・生物学のみならず数理統計学、深層学習等の多数の研究者や専門家に対しても、霊長類の脳科学研究に取り組むハードルを下げるができる。また、絶滅危惧種を含めたさまざまな霊長類の脳情報を「遺産データ」としてデジタル登録することから、種の保存の観点からみても非常に意義が高く、霊長類の科学研究における新境地をもたらすものと期待される。

【点検・評価】

再生医学研究部の構成員は教授1名、助教3名、大学院生12名(血管外科、神経内科、腎臓・高血圧内科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、小児科、東京大

学、東京薬科大学からの再派遣)、研究補助員3名である。皮膚科、内科、外科、小児科、耳鼻咽喉科をはじめとする学内臨床講座のみならず、慶應義塾大、星薬科大、東京大学農学部、京都大学霊長類研究所、順天堂大学、新潟大学、琉球大学、放射線医学総合研究所、実験動物中央研究所、理化学研究所、脳神経疾患研究所、Mayo Clinic、Rockefeller 大学、Johns Hopkins 大学、Monash 大等の研究機関と積極的に共同研究を行っており、専門科を越えた多角的な研究を展開している。これらの共同研究の成果を原著論文として発表した(Tajiri S, et al. Sci Rep 2018, Ogawa Y, et al. Neurosci Res 2018, Maruyama T, et al. Cell Death Dis 2018, Saito S, et al. Head Neck 2018, Sakai T, et al. Primates 2018)。

再生医学研究部では、京都大学霊長類研究所、東京大学農学部と共同で霊長類における痛みの表情解析による他覚的疼痛測定系の構築を行っている。また慶應義塾大学医学部と共同で小型霊長類マーモセットを用いた感音難聴モデルを作成し有毛細胞再生を目指した薬剤投与実験を行っている。さらに慶應義塾大学理工学部と共同で内耳への薬剤投与を目的とした手術法およびAAVウイルス徐放化システムの開発を行っており、関連する特許1件を取得した。脳神経疾患研究所と共同で異染性白質ジストロフィー(MLD)患者のiPS細胞の樹立を行い、分化誘導ニューロンにおける形質解析を開始した。学内では、患者細胞の解析やiPS細胞の作成を積極的に行っており、内科学講座(神経内科)と共同で遺伝的背景が極めて強いパーキンソン病患者のiPS細胞を作製し、誘導した神経系細胞を用いて生細胞タイムラプスイメージングを利用した細胞生物学的解析を行った。

再生医学は多くの臨床分野への応用が可能であるため、本学における臨床・基礎橋渡し研究の発展に貢献していきたいと考えている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Maruyama T¹, Baba T¹, Maemoto Y¹, Hara-Miyauchi C, Hasegawa-Ogawa M, Okano HJ, Enda Y¹, Matsumoto K¹, Arimitsu N¹, Nakao K², Hamamoto H², Sekimizu K²(² Univ Tokyo), Ohto-Nakanishi T (Japan Lipid Tech), Nakanishi H (Akita Univ), Tokuyama T¹, Yanagi S¹, Tagaya M¹, Tani K¹ (¹ Tokyo Univ Pharm Life Sci). Loss of DDHD2, whose mutation causes spastic paraplegia, promotes reactive oxygen species generation and apoptosis.

Cell Death Dis 2018 ; 9(8) : 797.

- 2) Saito S¹⁾, Ozawa H¹⁾, Fujioka M¹⁾, Hikishima K (OIST), Hata J, Kurihara S, Okano HJ, Ogawa K¹⁾ (¹ Keio Univ). Visualization of nerve fibers around the carotid bifurcation using a 9.4 T microscopic magnetic resonance diffusion tensor imaging with tractography. Head Neck 2018 ; 40(10) : 2228-34.
- 3) Tajiri S, Yamanaka S, Fujimoto T, Matsumoto K, Taguchi A¹⁾, Nishinakamura R¹⁾(¹ Kumamoto Univ), Okano HJ, Yokoo T. Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration. Sci Rep 2018 ; 8(1) : 14919.
- 4) Sakai T¹⁾, Hata J, Ohta H, Shintaku Y²⁾, Kimura N (Japan Monkey Ctr), Ogawa Y, Sokabe K (Tokyo Metropolitan Univ), Mori S¹⁾, Okano HJ, Hamada Y²⁾ (² Kyoto Univ), Shibata S³⁾, Okano H³⁾(³ Keio Univ), Oishi K¹⁾(¹ Johns Hopkins Univ). The Japan Monkey Centre Primates Brain Imaging Repository for comparative neuroscience: an archive of digital records including records for endangered species. Primates 2018 ; 59(6) : 553-70.

IV. 著 書

- 1) Iriki A (RIKEN), Okano HJ, Sasaki E (CIEA), Okano H (Keio Univ), eds. The 3-Dimensional Atlas of the Marmoset Brain: Reconstructible in Stereotaxic Coordinates. Tokyo: Springer Japan, 2018.

先端医療情報技術研究部

准教授：高尾 洋之 ICT 医療と脳神経外科
(脳神経外科学講座より出向中)

教育・研究概要

近年発展がめざましい、ICT (Information and Communication Technology: 情報通信技術) を医療に用いることを目的に、ICT 技術の基礎研究から臨床応用までを幅広く取り扱う研究部である。

また、本講座では、情報通信網と接続するウェアラブルデバイスなどの開発を手掛けるほか、人々の健康管理、救急現場、病院間ネットワーク、慢性期医療としてのリハビリテーションと介護など、幅広い分野で ICT 医療を実践するための研究開発を行っている。

ICT の利活用により日本の医療の質を向上させること。医療従事者の負担を軽減しながら患者にとって満足度の高い医療サービスを提供すること。そして最終的には一つでも多くの命が救われ、誰もが健康的に生涯をまっとうできるようになる事。これらが当部の掲げる理念の根幹である。

I. 医療関係者間コミュニケーションアプリケーション研究開発

日本で初めてソフトとして保険収載された「Join」というソフトの研究開発を行っている。特に診断・治療までの時間が重要な脳卒中分野に関してコミュニケーションによる費用対効果などの検討を研究として実施している。

II. 健常サポートアプリケーションの研究開発

「MySOS」というソフトの研究開発を行っている。緊急時に、周りの人に助けを求めたり、成人・子供緊急マニュアルを見て病院にいくかの判断のサポートとして用いられる。今後、病院との連携を目指した開発を行っている。

III. IoT 開発 (スマートフォンで血圧計等)

ビックデータの収集として、IoT でのウェアラブルデバイスの開発を進めている。腕時計型血圧計やバンド型脳波計の開発で、スマートフォンからクラウドに沢山の個人の医療情報を蓄え、病気を防ぐという観点での開発を進めている。