

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第47回会合

「幹細胞生物学に基づく中枢神経系の 再生医療と疾患研究」

講師	岡野 栄之（おかの ひでゆき） 慶應義塾大学医学部生理学教室 教授
日時	2021年8月30日（月） 18:00～19:15
開催形式	WEB 開催
参加費	無料
定員	WEB 参加 200 名

参加は事前申込みされた方のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」から
お申込み下さい。

<http://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail：dsp-2021@senri-life.or.jp Tel:06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

[要旨]

「幹細胞生物学に基づく中枢神経系の再生医療と疾患研究」

慶應義塾大学 医学部 生理学教室 岡野栄之

iPS 細胞技術が確立されて以来、ヒト(患者)神経細胞が作製され、医療への活用をめざした病態研究や創薬研究が実施されてきた。私たちは、iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生と疾患研究を行っており、これまで 30 以上の精神・神経疾患患者より iPS 細胞を樹立し、さらに各種神経細胞(興奮性ニューロン、抑制性ニューロン、PV-陽性ニューロン、大脳皮質型ニューロン、中脳ドーパミンニューロン、脊髄運動ニューロンなど)(Imaizumi et al., 2015; Ishikawa et al., 2020)、各種グリア細胞(アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア)(Leventoux et al., 2020; Numasawa-Kuroiwa et al., 2014)への選択的な分化誘導法、3次元脳オルガノイド、体細胞からのニューロン、グリア、神経幹細胞への直接誘導法を開発し、これらの疾患の病態さらには創薬研究を解析し、一部は臨床試験にまで進んでいる。本講座では、ALS (Ichiyanagi et al., 2016)、アルツハイマー病(Watanabe et al., 2021)、パーキンソン病(Ohta et al., 2015)、多系統萎縮症(Sci Rep, 2018)、統合失調症(Bundo et al., 2014)、双極性障害 (Ishii et al., 2019)などを中心に病態解析、創薬研究を行った。特に ALS については、スクリーニングにより同定したロピニロール塩酸塩が、家族性 ALS のみならず、孤発性 ALS 症例(32 症例)の約 7 割に in vitro で患者 iPS 細胞由来運動ニューロンの変性抑制効果があることを確認し (Fujimori et al. Nat Med, 2018), 同薬剤を用いた ALS への医師主導治験(ROPALS 試験)を行い、その安全性・忍容性・有効性についての検討を行ったので、その結果について報告したい(Okano et al., 2020; Morimoto et al., in submission)。本試験と並行して、ROPALS 試験に参加した被験者全員から iPS 細胞を樹立し、脊髄型運動ニューロンへ誘導し、ロピニロール塩酸塩による治療効果の in vitro と in vivo での検討比較を行っているのでその結果についても言及したい。この検討比較については、スーパーコンピュータを駆使したベイジアンネットワーク解析手法を用いた我々が開発した iBRN 法(Nogami et al., 2021)を駆使した数理解析を行った。

さらに本講演では、脳オルガノイド技術を用いた精神・神経疾患研究の意義について議論し、最近の我々の研究グループによるアルツハイマー病の病態解析結果を紹介したい。

[主要論文]

1. Okano H, Tamura T, Miura M, Aoyama A, Ikenaka K, Oshimura M, Mikoshiba K.: Gene organization and transcription of duplicated MBP genes of myelin deficient (shimld) mutant mouse. **EMBO J.** 7: 77-83, 1988.
2. Okano H, Ikenaka K, Mikoshiba K*.: Recombination within the upstream gene of duplicated myelin basic protein genes of myelin deficient (shimld) mouse results in the production of antisense RNA. **EMBO J.** 7: 3407-3412, 1988.
3. Kume S, Muto A, Aruga J, Nakagawa T, Michikawa T, Furuichi T, Nakade S, Okano H*, Mikoshiba K.: The Xenopus IP3 receptor: structure, function, and localization in oocytes and eggs. **Cell** 73: 555-570, 1993. (*Corresponding author)
4. Nakamura M*, Okano H*, Blendy JA, Montell C.: Musashi, a neural RNA-binding protein required for Drosophila adult external sensory organ development. **Neuron** 13: 67-81, 1994. (*Equally contributed to this paper)
5. Roy NS, Wang S, Jiang L, Kang J, Benraiss A, Harrison-Restelli C, Fraser RA, Couldwell WT, Kawaguchi A, Okano H, Nedergaard M, Goldman SA.: In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. **Nature Medicine** 6: 271-277, 2000.
6. Okabe M, Imai T, Kurusu M, Hiromi Y, Okano H.: Translational repression determines a neuronal potential in Drosophila asymmetric cell division. **Nature** 411: 94-98, 2001.
7. Miyata T, Kawaguchi A, Okano H, Ogawa M.: Asymmetric inheritance of radial glial fibers by cortical neurons. **Neuron** 31: 727-741, 2001.
8. Okada S, Nakamura M, Katoh H, Miyao T, Shimazaki T, Ishii K, Yamane J, Yoshimura A, Iwamoto Y, Toyama Y, Okano H.: Conditional ablation of Stat3 or Socs3 discloses a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury. **Nature Medicine** 12(7): 829-834, 2006.
9. Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, Kishino A, Kikuchi K, Shibata S, Okano HJ, Ikegami T, Moriya A, Konishi O, Nakayama C, Kumagai K, Kimura T, Sato Y, Goshima Y, Taniguchi M, Ito M, He Z, Toyama Y, and Okano H: A selective Sema3A-inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord. **Nature Medicine** 12(12): 1380-1389, 2006.
10. Nagoshi N, Shibata S, Kubota Y, Nakamura M, Nagai Y, Satoh E, Okada Y, Mabuchi Y, Katoh H, Okada S, Fukuda K, Suda T, Matsuzaki Y, Toyama Y, Okano H.: Ontogeny and multipotency of neural crest-derived stem cells in bone marrow, dorsal root ganglia and whisker pad of adult rodents. **Cell Stem Cell.** 2: 392-403, 2008.
11. Naka H, Nakamura S, Shimazaki T, Okano H: Requirement for COUP-TFI and

- II in the temporal specification of neural stem cells in central nervous system development. **Nature Neuroscience** 11 (9): 1014-1023, 2008.
12. Sasaki E*, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, Sotomaru Y, Hirakawa R, Eto T, Shiozawa S, Maeda T, Ito R, Kito C, Yagihashi C, Kawai K, Miyoshi H, Tanioka Y, Tamaoki N, Habu S, Okano H*, Nomura T.: Generation of transgenic non-human primates with germ line transmission. **Nature**, 459(7246): 523-527, 2009. (*Corresponding authors).
 13. Miura K, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Ohnuki M, Ogawa D, Ikeda E, Okano H*, Yamanaka S*.: Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines **Nature Biotechnol.** 27(8): 743-745, 2009. (*Corresponding authors)
 14. Kuwako K., Kakumoto K, Imai T, Igarashi M, Hamakubo T, Sakakibara S, Tessier-Lavigne M, Okano HJ, Okano H.: Neural RNA-binding protein Musashi1 controls midline crossing of precerebellar neurons through post-transcriptional regulation of Robo3/Rig-1 expression. **Neuron** 67(3): 407-421, 2010.
 15. Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Masaya N, Okano H.: Grafted human induced pluripotent stem cell-derived neurospheres promotes motor functional recovery after spinal cord injury in mice. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA** 108(40): 16825-16830, 2011.
 16. Sato K, Oiwa R, Kumita W, Henry R, Sakuma T, Ito R, Nozu R, Inoue T, Katano I, Sato K, Okahara N, Okahara J, Shimizu Y, Yamamoto M, Hanazawa K, Kawakami T, Kametani Y, Ryuji R, Takahashi T, Weinstein EJ, Yamamoto T, Sakakibara Y, Habu S, Hata J, Okano H*and Sasaki E.* "Generation of a Non-human primate model of severe combined immunodeficiency using highly efficient genome editing." **Cell Stem Cell**, 19, 127-138, 2016. (*Correponding authors).
 17. Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H.: Modeling sporadic ALS and identification of a potential therapeutic agent in iPSC-derived motor neurons. **Nature Medicine** 24(10):1579-1589, 2018.
 18. Heide M, Haffner C, Murayama A, Kurotaki Y, Shinohara H, Okano H, Sasaki E and Huttner WB. Human-specific ARHGAP11B increases size and folding of the fetal neocortex of a non-human primate. **Science**, 369(6503):546-550, 2020.
 19. Okano H, Yasuda D, Fujimori K, Morimoto S, Takhashi S: Ropinirole, a new ALS drug candidate developed using iPSCs. **Trends in Pharmacological Sciences**, 41(2):99-109, 2020.
 20. Okano H: Current Status of and Perspectives on the Application of Marmosets in Neurobiology. **Annu. Rev. Neurosci.** 44: 27-48, 2021.

[講師略歴]

慶應義塾大学医学部卒業(1983)後、慶應義塾大学医学部生理学教室・助手(1983)、大阪大学蛋白質研究所・助手(1985)、米国ジョーンズ・ホプキンス大学医学部・ポスドク研究員(1989)、東京大学医科学研究所・助手(1992)を経て、筑波大学基礎医学系・分子神経生物学・教授(1994)、大阪大学医学部・神経機能解剖学・教授(1997)、そして2001年より慶應義塾大学医学部生理学教室・教授(現職)。その後、慶應義塾大学・大学院医学研究科委員長(2007~2015)、医学部長(2015~2017)、大学院医学研究科委員長(2017~2021)。学外では、2021年より日本再生医療学会・理事長、日本神経化学会・理事長、Head of International Advisory Board, Stanford Laboratory for Drug/Device Development and Regulatory Science.

主な受賞歴

1998年 北里賞

2001年 塚原仲晃賞

2004年 東京テクノフォーラム 21 ゴールドメダル賞,

2004年 Distinguished Scientists Award (イタリア Catania 大学),

2004年 日本医師会医学賞

2006年 文部科学大臣表彰・科学技術賞

2008年 井上学術賞

2009年 紫綬褒章

2011年 Johnson & Johnson Innovation Award

2014年 The first prize of the 51st Erwin von Bälz Prize

2016年 Molecular Brain Award

2016年 Faculty Award for Internationalization 2016 (Impact factor Most Outstanding Award) (慶應義塾大学)

2020年 高峰記念第一三共賞

専門委員・学会役員等

日本再生医療学会・理事長

日本神経化学会・理事長

社団法人・LINK-J・理事長

日本神経科学学会・理事

日本炎症・再生医学会・理事

International Society for Stem Cell Research/ Board of Director (~2017)

Inflammation and Regeneration (Springer Nature: IF=7.345) Editor-in-Chief