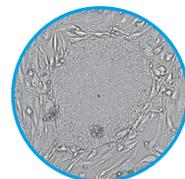


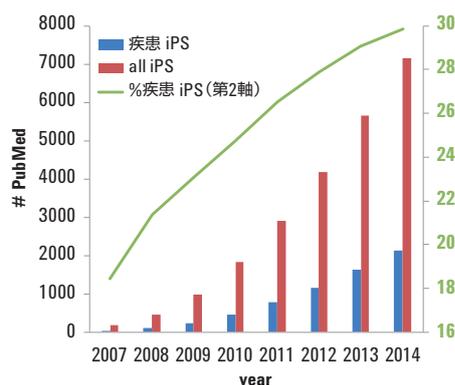


## iPS 細胞を用いた疾患モデルのゲノミクス

ヒト iPS 細胞の樹立が報告された当初から患者由来の iPS 細胞による疾患モデル作成の可能性が示唆されていましたが<sup>1)</sup>、その翌年には早くも脊髄性筋萎縮症の患者から樹立した iPS 細胞由来の神経分化細胞を長期培養することによって後期型発症疾患を特徴づける表現型が得られることが報告されました<sup>2)</sup>。その後 iPS 細胞を用いた疾患モデル(Diseases models “in a dish”)の作成の報告が次々となされ、現在も増加の一途を辿っています(右図)。



当初は生検アプローチが困難な「心血管・神経・代謝系」の疾患に対する取り組みが多く、iPS 細胞の樹立方法もオリジナルの山中4因子を用いたレトロウイルスによるものが大部分でした<sup>2)</sup>。しかしながら最近ではヒトの様々な疾患に対して再生医療への応用が現実的に期待できる形で疾患特異的 iPS 細胞のモデルが示されているばかりでなく、さらには疾患特異的 iPS 細胞にゲノム編集を施すといった新たな展開も始まっています<sup>3,4)</sup>。これらの新たな潮流に伴いマイクロアレイや次世代シーケンサを用いた疾患特異的 iPS 細胞のゲノム解析もまた、疾患特異的 iPS 細胞由来の分化系列の mRNA/lncRNA/miRNA 発現プロファイルやゲノム編集後の gDNA のコピー数への影響など、様々な観点での使われ方へと広がっています。今回は、アジレント社の遺伝子発現マイクロアレイやアレイ CGH を使用した例を中心に、これらの解析結果を報告した論文を紹介します。



1) *Cell* 2007 Nov 30; **131**(5):861-72. Takahashi K, Yamanaka S.,

2) *Nature* 2009 Jan 15; **457**(7227):277-80. Epub 2008 Dec 21. Ebert AD, Svendsen CN.,

3) *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Nov; **13**(11):713-26. Epub 2012 Oct 4. Bellin M, Mummery CL.,

4) *Nat Rev Genet.* 2014 Sep; **15**(9):625-39. Epub 2014 Jul 29. Sternecker JL, Schöler HR.,

## ゲノム編集後のiPS細胞ゲノムのコピー数変化の同等性をCGHマイクロアレイで確認



前頭側頭型認知症(FTD)は60歳未満の認知症の半分を占め、FTD 患者の40%以上はプログランユリン遺伝子(GRN)など複数の遺伝子に変異があります。特に GRN の突然変異は FTD の原因の大部分を占め、ハプロ不全を引き起こすと予測されています。Raitano *et al.* はヒトの神経組織形成における GRN のハプロ不全への影響を調べるため、GRN の変異を保有する3人の患者から iPS 細胞株を作製、様々な遺伝子解析を行いました(コントロール株としてヒト ES 細胞株や標準的ドナーの線維芽細胞由来の iPS 細胞を使用)。その結果、神経分化系の day 24 と day 40 の間で iPS 細胞の由来に関係なく特定の遺伝子群の転写レベルが継続的に増加する一方、一部の遺伝子では FTD-iPS 細胞由来の神経分化系の day 40

において mRNA レベルの著しい低下が見られました。FTD-iPS 細胞に対して相同組み換えによる GRN 遺伝子の組み込み(ゲノム編集)を行うと、GRN や多能性マーカーの転写レベルがヒト ES 細胞と同程度となったばかりでなく、CGH マイクロアレイ(カスタム品180 K フォーマット)を用いた解析により、ゲノム編集後の iPS 細胞ゲノムのコピー数変化がオリジナルの系統と比較して同等であることも示されました。さらに、RNA-seq を用いた発現解析により、疾患 iPS 細胞とヒト ES 細胞の神経分化系の day 40 の間で発現差の見られた2,295遺伝子は、上記ゲノム編集後の疾患特異的 iPS 細胞の神経分化系では僅か122遺伝子となり、パスウェイ解析から Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達が同定されました。今回の研究を通して、神経発生に必要なとされるシグナル伝達現象もまた、神経変性において主要な役割を果たすことが考察されています。今後、見出された特定のパスウェイを標的とすることで、FTD のためのより包括的な治療方法の開発が進むことが期待されます。

“Restoration of progranulin expression rescues cortical neuron generation in an induced pluripotent stem cell model of frontotemporal dementia” *Stem Cell Reports* 2015 Jan 13; **4**(1):16-24. Epub 2014 Dec 31. Raitano S, Verfaillie CM.,



