

# 初めての日本人嚢胞性線維症 iPS 細胞の樹立と分析

## アジア人特有の遺伝子変異に対する治療方法確立に向けた一歩

### 【本件のポイント】

- 初めての日本人嚢胞性線維症（CF）iPS 細胞の樹立
- これまで報告のない同一遺伝子型ホモ<sup>\*1</sup>の遺伝子変異を特定
- 遺伝子変異型によらない CF 治療方法の開発に期待

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）大学院医学研究科イノベーション再生医学（服部文幸研究教授）らの研究チームは、世界で初めて日本人嚢胞性線維症患者の iPS 細胞を樹立しました。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Genes & Diseases』（インパクトファクター：6.9）に 12 月 25 日（水）付でオンライン掲載されました。

### ■ 書誌情報

掲 載 誌	『Genes & Diseases』 <a href="https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101506">https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101506</a>
論文タイトル	Establishment and Characterization of an Induced Pluripotent Stem Cell Line from a Japanese Cystic Fibrosis Patient with Homozygous 1540del10 CFTR Mutation
筆 者	Hitoshi Okumura, Mikio Hayashi, Hiromi Yamashita, and Fumiyuki Hattori

1

## 別 添 資 料

### <本研究の背景>

常染色体劣性遺伝である嚢胞性線維症（指定難病 299）は、欧米人で 3,500 人に一人が罹患する患者数の多い疾患です。これに対し、日本人を含むアジア人で 35 万人に一人と非常にまれな疾患です。嚢胞性線維症では、気管支、消化管、膵管<sup>\*2</sup>などが粘り気の強い分泌液で詰まりやすくなります。粘り気の強い腸液のために、生後数日経過しても胎便（生まれて最初に出る便）が出ないため、腸閉塞（イレウス）になり、腹部の膨満と嘔吐を引き起こします。ほとんどの患者さんが、気管支炎や肺炎を繰り返

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（林・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

**PRESS RELEASE**



します。痰のからむ咳が続き、細菌が感染すると膿のような痰が出ることがあります。また、ほとんどの患者さんで副鼻腔炎が見られます。欧米人患者の平均寿命は、2000年代初頭では、20歳前後でしたが、現在では60歳を超えています。これは、肺移植および、欧米人に特有な遺伝子変異を患者さんの90%が持っていることから、この特定の変異特異的に作用する薬剤の開発が成功したこと等が大きく寄与しています。ところが、日本では臓器移植はドナー不足で難しい上、日本人を含むアジア人では、欧米人に多いこの変異を持つ患者さんはまれで、アジア人種に特有の変異を有するため、対症療法しか治療方法がない現状があります。

**<本研究の概要>**

今回、日本人の嚢胞性線維症患者由来の線維芽細胞\*3（理研細胞バンクに、1997年に寄託された）から、iPS細胞を樹立し、原因遺伝子の変異を特定したところ、これまでに報告のない、1540del10 CFTRと呼ばれる変異の同一遺伝子型ホモであることが判明しました。このiPS細胞を健全なiPS細胞とともに肺上皮細胞様細胞へと分化させ、CFTRという嚢胞性線維症の原因遺伝子の発現や機能の詳細を調査しました。この結果、樹立したiPS細胞由来の肺上皮細胞様細胞では、CFTRの機能が全く失われていることが判明しました。ところが、変異細胞には、CaCCというCFTRに類似した機能を有するタンパク質機能があることが認められました。ここから、CFTR以外の類似機能を有するタンパク質の機能を高める代替療法の可能性が示唆されました。

**<本研究の成果>**

既に、本件を対象として、共著者の山下裕美助教が科学研究助成費を取得し、またAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）との共同研究がスタートしております。今後のさらなる研究により、CFTR変異型に対して汎用的に有効な、これまでに無い革新的治療方法の開発が期待されます。

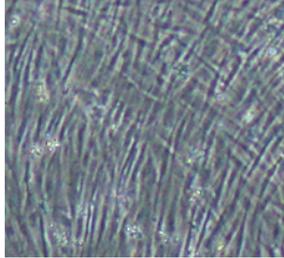
**<本件研究に関するお問合せ先>**

学校法人関西医科大学  
大学院医学研究科イノベーション再生医学 統括 研究教授  
服部文幸（はっとり ふみゆき）  
大阪府枚方市新町2-5-1  
TEL：072-804-0101（代表）  
E-mail：hattorif@hirakata.kmu.ac.jp

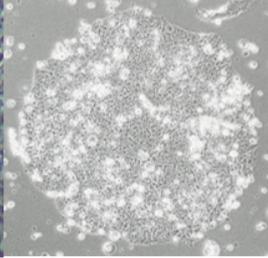
**【本件取材についてのお問合せ】**

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（林・佐脇）  
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1  
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

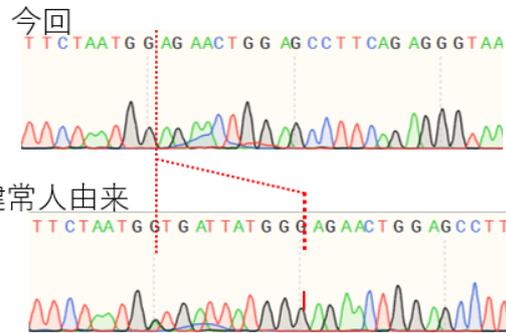
CF患者由来  
皮膚線維芽細胞



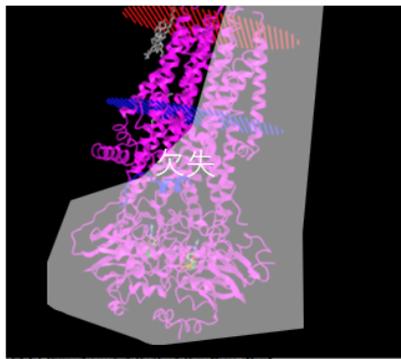
新規樹立iPS細胞



同定されたCFTR遺伝子の変異



変異CFTRタンパク質の構造予想



患者由来iPS細胞を用いた性質解析の結果

	肺上皮細胞様細胞への分化	CFTR mRNAの発現	CFTRタンパク質の発現	CFTRタンパク質の膜局在	CFTRタンパク質の機能
CF患者由来iPS細胞	○	23%	短い	×	×
健常人由来iPS細胞	○	100%	全長	○	○

## 用語解説

\*1 ホモ：通常の体細胞は、22本の常染色体（性染色体ではない）を2組もっています。2組は、それぞれ母親と父親から受け継いだものです。この2組の染色体において、ある遺伝子Aが同じ配列である場合を遺伝子Aのホモ（同じ）と呼びます。今回の場合は、CFTR遺伝子に同じ10塩基欠損変異が両方の染色体に存在しました。

\*2 膵管：膵臓（すい臓）を通る膵液の通る管。

\*3 線維芽細胞：コラーゲンなどの細胞外マトリックスを盛んに分泌する細胞の総称。今回の線維芽細胞は、皮膚の真皮層に存在する細胞。

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（林・佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp