慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	疾患患者からの尿由来細胞を用いた神経細胞直接誘導系の確立と年齢依存的変化の検証
Sub Title	The establishment of directly induced neurons from urine-derived cells and the analysis of donor's age dependency.
Author	前田, 純宏(Maeda, Sumihiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、提案者が新たに開発した、尿から、iPS細胞を介さずに、直接神経細胞を誘導しうる技術を家族性の神経疾患患者に応用することを目的としている。主に小児系の神経疾患患者のリクルートを武内が担当し、それ以外の家族性神経疾患を持つ患者のリクルート、およびそれらの解析を前田が担当した。本年は、タウ遺伝子変異を持つFronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) 患者、タウ線維の蓄積を伴う神経変性疾患であるNeiman-Pick type C disease (NPC)患者、NPCと同じく、ライソソーム病であるGM1 gangliocidosis (GM1GO)患者、Spinal muscular atrophy (SMA)、2019年に発見された新たな遺伝病であるSMPD4欠損症の5つの家族性疾患患者由来の尿を採取し、SMA以外の4つの疾患患者由来尿細胞(Urine-derived cells: UDCs)の採取に成功した。特に、小児の場合は、壮年期以降の患者と比べ、少量の尿からでも、尿由来細胞が採取可能であることなどを見出した。そしてそれらの尿細胞から、直接神経様細胞（UDC-iN）が誘導可能であることも示すことが出来た。さらに、小児の神経疾患患者由来のUDC-iNでは、誘導後に顕著な神経脱落が起こること、小頭症を引き起こすことが知られているSMPD4の関しては他の生後に発現してくる神経疾患患者由来UDC-iNとは異なり、神経突起の伸長自体が障害されている可能性を見出している。さらに、GM1GO患者由来UDC-iNにおいては、アルツハイマー病などにおいて凝集してくるタウタンパク質の発現を抑制することにより、その生存率が大幅に増大することなども見出した。今後は、各疾患におけるドナーの数を増やし、疾患ごとの細胞表現型の層別化をはかっていく。 In this project, we aim to apply our original method, in which urine-derived cells (UDCs) can be directly convereted to neurons (UDC-iNs) not via induced pluripotent stem cells, to familial neurological diseases. We tried to obtain UDCs from the patients of Fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), Neiman-Pick type C disease (NPC), GM1 gangliocidosis (GM1GO), Spinal muscular atrophy (SMA), SMPD4-deficient disease. We succeeded to obtain UDCs from all patients except for SMA. From young donors, we succeeded to obtain UDCs despite of the smaller amount of starting urine volume. We found that UDC-iNs from NPC and GM1GO died faster than UDC-iNs from control and FTDP-17. While UDC-iNs did not dye as early as the NPC and GM1GO, the neurite extension was slower than other UDC-iNs. We will try to obtain more UDCs from more donors even though all of the diseases we obtained so far was from the patients of rare disease and difficult to recruit more donors. In future, we will categorize the diseases by the UDC-iNs and the donor's phenotypes.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000009-20200054

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2021 年 3 月 25 日

2020 年度　学事振興資金（共同研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	1,100　千円
	氏名	前田 純宏	氏名（英語）	Sumihiro Maeda		

研究課題（日本語）

疾患患者からの尿由来細胞を用いた神経細胞直接誘導系の確立と年齢依存的変化の検証

研究課題（英訳）

The Establishment of directly induced neurons from urine-derived cells and the analysis of donor's age dependency.

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
前田　純宏（Sumihiro Maeda）	生理学教室・専任講師
武内　俊樹（Toshiki Takenouchi）	小児科・専任講師

１．研究成果実績の概要

本研究では、提案者が新たに開発した、尿から、iPS 細胞を介さずに、直接神経細胞を誘導しうる技術を家族性の神経疾患患者に応用することを目的としている。主に小児系の神経疾患患者のリクルートを武内が担当し、それ以外の家族性神経疾患を持つ患者のリクルート、およびそれらの解析を前田が担当した。本年は、タウ遺伝子変異を持つ Fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) 患者、タウ線維の蓄積を伴う神経変性疾患である Neiman-Pick type C disease (NPC)患者、NPC と同じく、ライソソーム病である GM1 gangliocidosis (GM1GO)患者、Spinal muscular atrophy (SMA)、2019 年に発見された新たな遺伝病である SMPD4 欠損症の 5 つの家族性疾患患者由来の尿を採取し、SMA 以外の 4 つの疾患患者由来尿細胞(Urine-derived cells: UDCs)の採取に成功した。特に、小児の場合は、壮年期以降の患者と比べ、少量の尿からでも、尿由来細胞が採取可能であることなどを見出した。そしてそれらの尿細胞から、直接神経様細胞（UDC-iN）が誘導可能であることも示すことが出来た。さらに、小児の神経疾患患者由来の UDC-iN では、誘導後に顕著な神経脱落が起こること、小頭症を引き起こすことが知られている SMPD4 の関しては他の生後に発現してくる神経疾患患者由来 UDC-iN とは異なり、神経突起の伸長自体が障害されている可能性を見出している。さらに、GM1GO 患者由来 UDC-iN においては、アルツハイマー病などにおいて凝集してくるタウタンパク質の発現を抑制することにより、その生存率が大幅に増大することなども見出した。今後は、各疾患におけるドナーの数を増やし、疾患ごとの細胞表現型の層別化をはかっていく。

２．研究成果実績の概要（英訳）

In this project, we aim to apply our original method, in which urine-derived cells (UDCs) can be directly convereted to neurons (UDC-iNs) not via induced pluripotent stem cells, to familial neurological diseases. We tried to obtain UDCs from the patients of Fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), Neiman-Pick type C disease (NPC), GM1 gangliocidosis (GM1GO), Spinal muscular atrophy (SMA), SMPD4-deficient disease. We succeeded to obtain UDCs from all patients except for SMA. From young donors, we succeeded to obtain UDCs despite of the smaller amount of starting urine volume. We found that UDC-iNs from NPC and GM1GO died faster than UDC-iNs from control and FTDP-17. While UDC-iNs did not dye as early as the NPC and GM1GO, the neurite extension was slower than other UDC-iNs. We will try to obtain more UDCs from more donors even though all of the diseases we obtained so far was from the patients of rare disease and difficult to recruit more donors. In future, we will categorize the diseases by the UDC-iNs and the donor's phenotypes.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
前田　純宏	タウバイオロジー	月刊細胞	2021 年 1 月