

# 幹細胞医療研究室

室長 正札智子

## 【概要】

幹細胞医療研究室では、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の作製と、iPS 細胞から神経幹細胞（神経系細胞を供給する能力を持つ幹細胞）への分化誘導を行い、再生医療や、神経毒性評価系の構築に向けた技術開発、及び疾患の発症メカニズムの研究を行っています。また、当センター脳神経外科及び再生医療研究室と共同で、各種脳腫瘍の遺伝子変異解析と、新規腫瘍マーカーの探索を実施しています。

## 【研究テーマ】

### 1. 疾患細胞の樹立と品質評価

難治性脳形成障害症などの神経疾患をお持ちの患者様より、組織や血液をご提供頂き、培養細胞の樹立と疾患細胞の作製を行っています。これらの疾患細胞は、神経細胞への分化能を中心に詳細な特性解析を実施し、疾患発症メカニズムの解析を進めています。

### 2. ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の作製と培養法の検討

神経幹細胞は、自己増殖能と神経系細胞に特化した分化能を保持しながら、長期に維持・培養することができるため、再生医療研究や創薬研究での有用性が高い細胞です。そこで、iPS 細胞から神経幹細胞を誘導し、再生医療への応用や、神経毒性評価系の構築を目指した研究を行っています。iPS 細胞、及び iPS 細胞由来神経幹細胞は、詳細に特性解析を行い、より良い分化誘導法の開発を進めるとともに、安全性や品質の評価方法について検討を行っています。

### 3. 脳腫瘍患者摘出手術検体の遺伝子解析と新規腫瘍マーカーの探索

大阪医療センター及び近隣施設の神経膠腫の患者様より、摘出腫瘍組織をご提供いただき、発症原因や予後との関連が示唆されている遺伝子の検査を行っています。検出された遺伝子変異や異常分子を報告し、診断や治療方針の参考にして戴いています。また腫瘍組織から樹立し、長期培養に成功した神経膠腫由来細胞の生物学的特性解析を行い、iPS 細胞由来神経幹細胞の腫瘍化リスクの指標となるマーカーの探索を実施しています。また小児に発症例の多い脳腫瘍である髄芽腫と上衣種についても、検体を全国より収集し、遺伝子検査を進めています。

## 【2016年度 研究発表業績】

A-0

Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Li KK, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Low DC, Seow WT, Chang KT, Mora J, Pollack IF, Hamilton RL, Leary S, Moore AS, Ingram WJ, Hallahan AR, Jouvét A, Fèvre-Montange M,

Vasiljevic A, Faure-Contier C, Shofuda T, Kagawa N, Hashimoto N, Jabado N, Weil AG, Gayden T, Wataya T, Shalaby T, Grotzer M, Zitterbart K, Sterba J, Kren L, Hortobágyi T, Klekner A, László B, Pócza T, Hauser P, Schüller U, Jung S, Jang WY, French PJ, Kros JM, van Veelen ML, Massimi L, Leonard JR, Rubin JB, Vibhakar R, Chambless LB, Cooper MK, Thompson RC, Faria CC, Carvalho A, Nunes S, Pimentel J, Fan X, Muraszko KM, López-Aguilar E, Lyden D, Garzia L, Shih DJ, Kijima N, Schneider C, Adamski J, Northcott PA, Kool M, Jones DT, Chan JA, Nikolic A, Garre ML, Van Meir EG, Osuka S, Olson JJ, Jahangiri A, Castro BA, Gupta N, Weiss WA, Moxon-Emre I, Mabbott DJ, Lassaletta A, Hawkins CE, Tabori U, Drake J, Kulkarni A, Dirks P, Rutka JT, Korshunov A, Pfister SM, Packer RJ, Ramaswamy V, Taylor MD: Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. 「Lancet Oncol」 17(4):484-495、2016年4月

Fukusumi H, Shofuda T, Bamba Y, Yamamoto A, Kanematsu D, Handa Y, Okita K, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H, Kanemura Y: Establishment of human neural progenitor cells from human induced pluripotent stem cells with diverse tissue origins. 「Stem Cells Int」 2016: 7235757, 10pages、2016年4月

Bamba Y, Shofuda T, Kato M, Pooh RK, Tateishi Y, Takanashi J Utsunomiya H, Sumida M, Kanematsu D, Suemizu H, Higuchi Y, Akamatsu W, Gallagher D, Miller FD, Yamasaki M, Kanemura Y, Okano H: In vitro characterization of neurite extension using induced pluripotent stem cells derived from lissencephaly patients with TUBA1A missense mutations. 「Molecular Brain」 9(1): 70, 14pages、2016年7月

Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K: A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. 「Acta Neuropathol Commun」 4(1): 79, 14pages、2016年8月

Sugai K, Fukuzawa R, Shofuda T, Fukusumi H, Kawabata S, Nishiyama Y, Higuchi Y, Kawai K, Isoda M, Kanematsu D, Hashimoto-Tamaoki T, Kohyama J, Iwanami A, Suemizu H, Ikeda E, Matsumoto M, Kanemura Y, Nakamura M, Okano H: Pathological classification of human iPSC-derived neural stem/progenitor cells towards safety assessment of transplantation therapy for CNS diseases. 「Mol Brain」 9(1): 85, 15pages、2016年9月

Kinoshita M, Sakai M, Arita H, Shofuda T, Chiba Y, Kagawa N, Watanabe Y, Hashimoto N, Fujimoto Y, Yoshimine T, Nakanishi K, Kanemura Y: Introduction of High Throughput Magnetic Resonance T2-Weighted Image Texture Analysis for WHO Grade 2 and 3 Gliomas. 「PLoS One」 11(10): e0164268, 13pages、2016年10月

Ishibashi K, Inoue T, Fukushima H, Watanabe Y, Iwai Y, Sakamoto H, Yamasaki K, Hara J, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kanemura Y: Pediatric thalamic glioma with H3F3A K27M mutation, which was detected before and after malignant transformation: a case report. 「Childs Nerv Syst」 32(12): 2433-2438、2016年12月

#### B-2

Kanemura Y, Miya F, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Itoh K, Fushiki S, Okinaga T, Sago H, Kosaki R, Minagawa K, Okamoto N, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kosaki K, Yamasaki M: Novel compound heterozygous mutations in ISPD gene from two cases of Japanese Walker-Warburg syndrome identified by whole-exome sequencing. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, 2016年4月5日

Kanemura Y, Ichimura K, Shofuda T, Yamasaki M, Shibui S, Sakamoto H, Arai H, Nishikawa R: Establishment of a nationwide molecular diagnostic network for pediatric malignant brain tumors in Japan. 21st International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Okinawa, Japan, 2016年4月12日

Mori K, Shofuda T, Okita Y, Arita H, Kinoshita M, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Tomogane Y, Fukai J, Ishibashi K, Nishida N, Taki T, Nonaka M, Izumoto S, Moriuchi S, Nakajima Y, Hashimoto N, Kodama Y, Kanemura Y: ACTIVITY REPORT OF A REGIONAL MOLECULAR DIAGNOSTIC NETWORK FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) TUMORS IN JAPAN. 21st Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, Scottsdale, Arizona, USA, 2016年11月18日

Kanemura Y, Shofuda T, Ichimura K, Yoshioka E, Kanematsu D, Yamasaki M, Shibui S, Arai H, Taylor MD, Sakamoto H, Nishikawa R: MOLECULAR CLASSIFICATION AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF MEDULLOBLASTOMAS IN JAPAN. 21st Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology, Scottsdale, Arizona, USA, 2016年11月18日

Kinoshita M, Arita H, Yoshimine T, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Takagaki M, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y: IMPACT OF GENETIC ALTERATIONS ON TUMOR LOCATIONS AND LESION HETEROGENEITY FOR WHO GRADE 2 AND 3 GLIOMAS: A VOXEL-BASED LESION MAPPING AND IMAGE TEXTURE ANALYSIS OF 201 GLIOMAS. Scottsdale, Arizona, USA, 2016年11月19日

#### B-3

金村米博、正札智子、市村幸一、吉岡絵麻、兼松大介、山崎麻美、渋井壮一郎、新井一、Michael D Taylor、坂本博昭、西川亮、日本小児分子脳腫瘍グループ：国内髄芽腫症例の分子遺伝学的特徴の解析。一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会、福岡、2016年10月1日

#### B-4

下村英毅、覚道真理子、佐藤智佳、三村博子、金村米博、正札智子、山崎麻美、岡本伸彦、山本悠斗、谷澤隆邦、山西清文、竹島泰弘、玉置（橋本）知子：MECP2重複症候群の2例。

第 40 回日本遺伝カウンセリング学会、京都、2016 年 4 月 5 日

永井靖識、西田南海子、弓場吉哲、金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、吉本修也、箸方宏州、後藤正憲、三木義仁、多喜純也、岩崎孝一：当院における神経膠腫の遺伝子変異解析結果と今後の展望。一般社団法人日本脳神経外科学会第 75 回学術総会、福岡、2016 年 9 月 29 日

中野嘉子、福岡講平、山崎夏維、正札智子、葛岡 桜、北原麻衣、義岡孝子、中澤温子、信澤純人、平戸純子、金村米博、坂本博昭、西川 亮、原 純一、市村幸一：小児脳腫瘍に対する中央分子診断システムの確立。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 4 日

佐々木貴浩、深井順也、金村米博、森 鑑二、正札智子、沖田典子、友金祐介、木下 学、泉本修一、有田英之、森内秀祐、露口尚弘、寺川雄三、中島義和、西田南海子、埜中正博、石橋謙一、藤田浩二、上松右二、中尾直之：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークでみる高齢者神経膠腫の臨床・病理像。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 5 日

露口尚弘、寺川雄三、宇田武弘、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、金村米博：神経膠腫の遺伝子変異と Methionine-PET によるアミノ酸代謝についての検討。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 5 日

木下 学、有田英之、高橋雅道、寺川雄三、沖田典子、高垣匡寿、深井順也、石橋謙一、児玉良典、埜中正博、露口尚弘、森内秀祐、泉本修一、中島義和、正札智子、成田善孝、市村幸一、森 鑑二、藤本康倫、金村米博：国内大規模コホートをを用いた Radiogenomics による Grade II-III 神経膠腫の画像分子診断。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 6 日

有田英之、木下 学、高橋雅道、寺川雄三、沖田典子、高垣匡寿、深井順也、石橋謙一、児玉良典、埜中正博、露口尚弘、森内秀祐、泉本修一、中島義和、正札智子、成田善孝、市村幸一、森 鑑二、藤本康倫、金村米博：Grade II-III 神経膠腫の遺伝子変異と発生部位：国内大規模コホート Radiogenomics 解析。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 6 日

森 鑑二、正札智子、沖田典子、有田英之、木下 学、寺川雄三、露口尚弘、友金祐介、深井順也、石橋謙一、西田南海子、瀧 琢有、埜中正博、泉本修一、中島義和、児玉良典、兼松大介、森内秀祐、橋本直哉、金村米博：関西中枢神経系腫瘍分子診断ネットワークの腫瘍組織バンク的活動に関する報告。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 6 日

有田英之、山崎夏維、松下裕子、中村大志、沖田典子、白畑充章、小林啓一、田村 郁、吉本幸司、中村英夫、田中将太、大野 誠、宮北康二、高見浩数、埜中正博、正札智子、武笠晃丈、金村米博、永根基雄、植木敬介、小森隆司、西川 亮、成田善孝、市村幸一、グリオーマ分子診断共同研究グループ：膠芽腫における TERT プロモーター変異と MGMT メチル化状態の予後因子としての意義。第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016 年 12 月 6 日

沖田典子、正札智子、埜中正博、露口尚弘、寺川雄三、森 鑑二、友金祐介、石橋謙一、中島義和、木下 学、橋本直哉、渡邊 啓、兼松大介、吉岡絵麻、児玉良典、木嶋教行、藤中俊之、金村米博：ヒストン変異症例の臨床的背景について。第34回日本脳腫瘍学会学術集会、甲府、2016年12月6日

金村米博、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、兼松大介、半田有佳子、福角勇人、稲澤佑衣、高田 愛、埜中正博、沖田典子、中島 伸、森 鑑二、後藤重則、神垣 隆、正札智子、森内秀祐、山崎麻美：悪性脳腫瘍に対する自家 $\alpha\beta$ T細胞療法の有用性の検討。第20回バイオ治療研究会学術集会、福岡、2016年12月10日