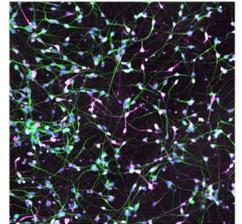


iCell® ドーパミン神経細胞 パーキンソン病疾患モデルのご紹介と、 iCell を使用したシナクレイオパチー論文リスト

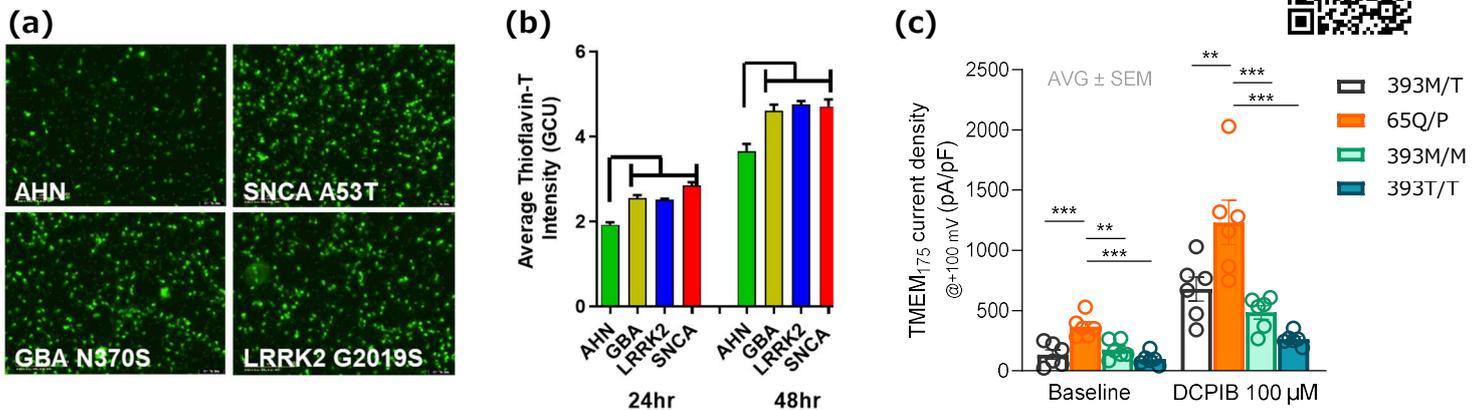
FUJIFILM Cellular Dynamics Inc. が製造する創薬支援用ヒト iPSC 由来分化細胞である iCell® ドーパミン神経細胞 および iCell® DDP (パーキンソン病モデル) と、iCell を使用したシナクレイオパチーに関する文献報告のご紹介です。

iCell® DDP (パーキンソン病モデル) について

iCell® DDP (パーキンソン病モデル) の製品群は、**iCell® ドーパミン神経細胞 (SNCA A53T) -01279**、**iCell® ドーパミン神経細胞 (GBA N370S) -11344**、**iCell® ドーパミン神経細胞 (LRRK2 G2019S) -11299**、そして **iCell® ドーパミン神経細胞 TMEM175 変異モデル** の四種類のパーキンソン病モデル細胞からなります。
iCell® ドーパミン神経細胞 (SNCA A53T) -01279 および iCell® ドーパミン神経細胞 TMEM175 変異モデルは、健康者由来 iPSC 細胞に変異もしくは変異修正を導入後、ドーパミン神経細胞に分化した "engineered" パーキンソン病モデル細胞です。さらに、iCell® ドーパミン神経細胞 (GBA N370S) -11344 および (LRRK2 G2019S) -11299 は、これらの変異を持ったパーキンソン病患者由来 iPSC 細胞から、ドーパミン神経細胞に分化した "innate" パーキンソン病モデル細胞です。疾患メカニズムの解明から、標的分子の同定、医薬品候補物質のスクリーニング、薬効評価、安全性試験といった創薬研究におけるさまざまなステージでご利用いただけます。



- iCell® DDP (パーキンソン病モデル) の各細胞の詳細な細胞性状については、右側の QR コードから弊社 Web ページにてご参照いただけます。



正常 (AHN) iCell® ドーパミン神経細胞およびパーキンソン病モデル (SNCA A53T, GBA N370S, LRRK2 G2019S) における α-シナクレインオリゴマー処置後 24 時間のチオフラビン (Th-T) 染色画像 (a)。α-シナクレインオリゴマー添加後 24 時間および 48 時間の両方で、GBA、LRRK2、SNCA 変異モデルにおいて凝集 α-シナクレインの増加が示されました (b)。播種後 14 日目の iCell® ドーパミン神経細胞 TMEM175 変異モデルにおけるリソソームパッチクランプ解析結果 (c) (データは AXXAM 社提供)。リソソームパッチクランプにより、機能獲得変異である TMEM175 65Q/P 変異モデルは DCPIB (100 mM) の未処置時および処置時の両方において最も高い伝導度を示しました。

iCell を使用したシナクレイオパチーに関する論文リスト

<p>iCell® ドーパミン 神経細胞</p>	<p>Modeling alpha-synuclein pathology in a human brain-chip to assess blood-brain barrier disruption (Nature communications, 2021 年 10 月)</p>	<p>本論文では、iCell® ドーパミン作動性神経細胞、ヒト初代アストロサイト、ヒト初代ミクログリア、ヒト初代ペリサイト、そしてヒト iPSC 細胞由来脳毛細血管内皮細胞 (hBMEC) を Emulate 社製チップに播種し、作製した血液脳関門 (BBB) - 脳黒質構造を再現したヒト脳黒質チップによって aSyn PFF 処置による影響を評価しています。ヒト脳黒質チップの脳側チャネルに対し aSyn PFF を処置したところ、処置 6 日後に iCell® ドーパミン神経細胞、アストロサイト、ミクログリアのすべてで病原性 aSyn 種に特徴的な翻訳後修飾であるリン酸化 aSyn (paSyn) の蓄積と各細胞のミトコンドリア損傷および ROS 産生能増加が示され、iCell® ドーパミン神経細胞においてカスパーゼ 3 陽性率とアポトーシスの増加、反応性アストロサイトおよび活性型ミクログリアの増加、そして脳側チャネル由来培養液における IL-6 および TNF-α の増加、さらに血管側チャネルでは hBMEC の透過性の増加と paSyn の蓄積が示されました。次に、トレハロースを血管側チャネルへ処置したところ、トレハロース依存的に脳側チャネル細胞の paSyn および各種炎症性サイトカイン放出量の減少とタイトジャンクションの回復が示されました。以上の結果から、作製された黒質脳チップは BBB - 脳黒質構造を再現し、PFF 処置による PD 疾患メカニズムの検証やバイオマーカー等の評価においても有用です。</p>	
<p>iCell® GABA 作動性神経細胞 iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</p>	<p>A brain-penetrant stearoyl-CoA desaturase inhibitor reverses α-synuclein toxicity (Neurotherapeutics, 2022 年 4 月)</p>	<p>本論文では、α-シナクレイン (αSyn) 毒性を媒介する役割が示唆されているステアロイル CoA 不飽和化酵素 (SCD) の阻害薬である、YTX-7739 が αSyn 関連疾患における治療候補薬となる可能性を検証しています。初めに、YTX-7739 処置により、A53T 変異 aSyn 過剰発現 iCell® GABA 作動性神経細胞の生存率上昇と C16 脂肪酸の不飽和化指数 (DI) の減少が示された他、αSyn-3K-YFP 導入 iCell® グルタミン酸作動性神経細胞では αSyn-3K-YFP 存在レベルとリン酸化 aSyn 比の減少が示されました。また、同様の結果は SNCA A53T 変異もしくは遺伝子三重化 (S3) のいずれかを有するパーキンソン病患者 iPSC 細胞由来グルタミン酸作動性神経細胞とアストロサイトの共培養モデルでも確認されました。次に細胞毒性を増強させる 3K 変異を導入したヒト aSyn 発現マウスに対して YTX-7739 を 18 週間にわたって経口投与したところ、YTX-7739 の脳移行性の確認、C16 脂肪酸の DI 減少、そして αSyn 凝集の減少、そしてドーパミン神経細胞マーカーであるチロシン水酸化酵素 (TH) 発現線維密度の増加が観察されました。以上のことから、YTX-7739 は血液脳関門を通過し、SCD 阻害薬として αSyn 細胞病理と運動行動表現型の両方を改善することが示唆されました。</p>	

<p>iCell® ドーパミン 神経細胞</p>	<p>LGALS3 (galectin 3) mediates an unconventional secretion of SNCA/α-synuclein in response to lysosomal membrane damage by the autophagolysosomal pathway in human midbrain dopamine neurons</p> <p>(Autophagy, 2022年5月)</p>	<p>本文献は、αSyn の細胞間伝播の機序として、エンドソームされた PFF がリソソーム膜損傷とオートファジー反応を誘導し、アンフィソームを介して細胞外へ放出されるという一連の経路について検証しています。蛍光標識 αSyn 導入 HeLa 細胞に αSyn PFF を処置したところ、αSyn PFF、蛍光標識 αSyn、そしてオートファジー誘導タンパク質である LGALS3 を共有する細胞外小胞 (EV) の割合の増加が示されました。また、iCell® ドーパミン神経細胞と著者が分化した iPSC 細胞由来ドーパミン神経細胞の両者において、αSyn PFF 処置は、薬剤誘導性リソソーム損傷と同様に、オートファジー制御タンパク質 MTOR の抑制化に伴うオートファジーの活性化を誘導しました。その後、SH-SY5Y 細胞においてαSyn PFF 処置依存的に オートファゴソームの増加が示され、αSyn PFF もしくはリソソーム膜損傷誘導物質である LLOME 処置依存的なアンフィソームと αSyn の共有の増加が示されました。以上の結果は αSyn の細胞間伝播の機序について検証し、αSyn 以外のアミロイドタンパク質によるリソソーム損傷誘導と細胞間伝播の可能性も示唆しています。</p>	
<p>iCell® GABA 作動性神経細胞</p>	<p>Automated algorithm development to assess survival of human neurons using longitudinal single-cell tracking: Application to synucleinopathy</p> <p>(SLAS Technology, 2023年4月)</p>	<p>本文献では、インキュベーターかつ自動イメージングシステムである BioStation CT と CL-Quant ソフトウェアを用いた、αSyn 過剰発現後の iCell® GABA 作動性神経細胞の細胞死および健康状態の定量性について解説しています。BioStation CT および CL-Quant により、iCell® GABA 作動性神経細胞における α-シヌクレイン A53T 過剰発現誘導による生存率低下を示し手動による測定と同等の精度で測定することが可能であることが示されました。さらに、α-シヌクレイン A53T 誘発性の神経突起長、節点数、そして節点数によって求められる Healthy Time の経時的な減少の評価と、BDNF 処置による神経突起伸長の経時的な評価も可能なことが示されました。以上のことから、BioStation CT および CL-Quant により、手作業による評価と同等の精度、正確性、そして一貫性のある神経細胞生存評価を自動で行うことが可能です。</p>	
<p>iCell® ドーパミン 神経細胞 SNCA A53T 変異モデル</p>	<p>Disrupting the α-synuclein-ESCRT interaction with a peptide inhibitor mitigates neurodegeneration in preclinical models of Parkinson's disease</p> <p>(Nature communications, 2023年4月)</p>	<p>本文献では、αSyn 誘導性の神経変性を軽減するタンパク質間相互作用 (PPI) 阻害ペプチドを同定し、その機能性の検証を目的としています。論文での HEK293 細胞を用いたスクリーニングによって見出されたペプチド PDpep1.3 は、αSyn 過剰発現線虫を用いたドーパミン作動性神経細胞内 αSyn 発現を減少させ、パーキンソン病 (PD) 前臨床ラットモデルの運動異常性を抑制させる効果を示されました。その後、PDpep1.3 発現 iCell® ドーパミン神経細胞 SNCA A53T 変異モデルにおいても、αSyn 発現の減少および LAMP1 発現レベルの回復が示されました。以上のことから、PDpep1.3 は 実験動物およびヒト由来細胞の両方で過剰発現 αSyn の除去促進および αSyn 蓄積によるエンドリソソーム経路障害の修復効果を示したことから PD における新しい治療戦略として有用であることが示唆されました。</p>	
<p>iCell® ドーパミン 神経細胞 SNCA A53T 変異モデル</p>	<p>S-Nitrosylation-mediated dysfunction of TCA cycle enzymes in synucleinopathy studied in postmortem human brains and hiPSC-derived neurons</p> <p>(Cell Chem Biol, 2023年8月)</p>	<p>本文献では、iCell® ドーパミン神経細胞 SNCA A53T 変異モデルを用いて、TCA 回路上の酵素の異常な S-ニトロシル化が TCA 回路機能を阻害する可能性を検証しています。SNCA A53T 変異ドーパミン神経細胞における酸素消費率の低下は S-ニトロシル化を誘導する NO/RNS 産生の増加と関連しており、除草剤であるパラコート (PQ) と殺菌剤であるマネブ (MB) の併用処置は NO/RNS 産生をさらに増加することが先行研究で示されています。iCell® ドーパミン神経細胞 SNCA A53T モデルへ、NO 供与体およびトランスニトロシル化剤であるニトロソジステイン (SNOC) 処置を行った結果、TCA 回路上の酵素である αKGDH が最も阻害されることが示されました。また、PQ および MB 処置下 iCell® ドーパミン神経細胞 SNCA A53T 変異モデルとレビー小体型認知症 (LBD) 患者由来脳組織においてS-ニトロシル化タンパク質のプロテオーム解析を行った結果、TCA 回路関連タンパク質が両モデルにおいて有意に増加していることが示されました。以上の結果から、TCA 回路上酵素の S-ニトロシル化は SNCA A53T 変異ドーパミン神経細胞の TCA 回路機能の阻害を行うことが示され、遺伝子型と薬物処置の重複によるニトロシル化ストレス誘導性のミトコンドリア機能低下が、パーキンソン病やレビー小体型認知症のリスク増加に寄与することを示唆しています。</p>	
<p>iCell® ドーパミン 神経細胞 iCell® ミクログリア</p>	<p>A brain-shuttled antibody targeting alpha synuclein aggregates for the treatment of synucleinopathies</p> <p>(npj Parkinson's Disease, 2025年8月)</p>	<p>本文献では、シヌクレイノパチー治療のための抗体医薬品である、αSyn 凝集体標的ヒト IgG1 抗体 (1E4) と Fc 領域に組み込まれた IGF1R 標的 scFv を結合させた抗体医薬品である、SAR446159 (SAR) における有用性を検証しています。SAR は αSyn 前駆体線維 (PFF) に対し特異的に結合した他、iCell® ミクログリア共培養下 iCell® ドーパミン神経細胞において、αSyn PFF レベルの減少および iPSC 由来ミクログリア細胞内 αSyn PFF の増大を示しました。次にSARの脳移行性を検証するため、ラットおよび非ヒト霊長類 (NHP) に対し SARの静脈内注入を行ったところ、脳および脳脊髄液中において SAR の移行が観察され、大脳皮質、扁桃体および黒質緻密部のリン酸化 αSyn 発現細胞数が有意に減少することが示されました。最後に、αSyn PFF を線条体内に注入した C57BL6 マウスに対し SAR を慢性投与を行った結果、3 カ月後および 6 カ月後の両時点で線条体における TH 陽性神経および黒質 TH 陽性細胞の喪失が抑制されていることが示されました。以上の結果から、SAR446159 は血液脳関門を通過可能で、αSyn 凝集体に高い特異性を示すシヌクレイノパチー治療薬であることが示唆されました。</p>	



販売元：富士フイルム和光純薬株式会社

iCell® Products についてのご質問、お見積りはコチラ！

