総　説

神経疾患における iPS 細胞研究の現状と展望

伊東　大介*　八木　拓也　二瓶　義廣　吉崎　崇仁　鈴木　則宏

要旨：2006 年，Takahashi らにより発表された体細胞の初期化法は，数個の遺伝子導入により胚性幹細胞に匹敵する多分化能を有する人工多能性幹細胞を作成することを可能にした．この iPS 細胞は，拒絶反応のない再生医療への応用が可能になるとして大きな注目を集めている．一方，神経疾患の研究においては，これまで生体よりの入手が困難であった疾患組織を iPS 細胞から多量に作成することが可能となり，病態解明，創薬などに飛躍的進展をもたらすと期待されている．本稿では，神経疾患における iPS 細胞研究の現状を概説し，病態解明，再生医療への可能性について論じる．

（臨床神経 2010;50:449-454）

Key words：iPS細胞，神経変性疾患，胚性幹細胞，再生医療

はじめに

これまで，再生医療の分野では，胚性幹細胞（Embryonic Stem Cell；ES 細胞）を中心として多くの研究が進展し，その知見が集積してきた．この ES 細胞とは，受精卵が胚盤胞まで発生したところで内部細胞塊を取り出し培養した細胞で，理論上，三胚葉すべての細胞（および生殖細胞），組織に分化する多能性をもち，かつ無限に増殖させる事ができる．ヒトの ES 細胞は，1998 年，Thomson らによって最初に作成され，ヒトの再生医療への道が開かれた[1]．一方，細胞供給源としてドナーから提供される受精卵を使用するため，倫理的な問題があるとともに，移植に利用したばあいは同種異系統間移植となり拒絶反応が大きな課題として残っていた．

一方，Wilmut らが成体体細胞核を未受精卵に移植（somatic cell nuclear transfer（SCNT））することによりクローン羊の作成に成功[2]し，哺乳動物においても体細胞核を未分化状態に初期化（リプログラミング）し，多能性を獲得させることができることが示された．したがって，各個人のヒト ES 細胞を作成することにより，拒絶反応を回避した再生医療に応用可能として期待された．しかし，このクローン動物は種々の臓器障害を呈することがわかり，またその作成効率が低い点などより，現在は SCNT だけではその初期化は不十分であると考えられている．

2006 年，Takahashi らはマウス線維芽細胞にレトロウイルスをもちいて 4 遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）を導入することにより，ES 細胞に匹敵する多分化能を有する細胞，人工多能性幹（induced pluripotent stem：iPS）細胞を樹立できるという革新的な研究成果を発表した[3]．この技術により，分化が進んだ体細胞を数個の転写因子のみで初期化，多能性をもたせることが可能となり，個々の疾患や外傷患者自身の体細胞（たとえば，皮膚や血液）から，目的の臓器を作り出すことが現実的となった．とくに，ES 細胞で課題となっていた倫理面，拒絶反応の問題が生じないため再生医療の分野で大きな注目を集めている．本稿では，神経疾患における iPS 細胞研究の現状を概説し，病態研究，創薬，そして再生医療への可能性について論じる．

iPS 細胞の樹立

Takahashi らは，ES 細胞特異的に発現している遺伝子もしくは ES 細胞の性質維持に重要な遺伝子 24 個に注目し，この遺伝子すべてをレトロウイルスベクターでマウス線維芽細胞へ導入し，ES 細胞のマーカーである Fbx15 や Nanog 遺伝子を指標に ES 細胞様の性質を備えた細胞株を樹立した[3)4)]．さらに遺伝子を絞りこみ，最終的に Oct3/4・Sox2・Klf4・c-Myc の 4 因子で ES 様細胞を十分に誘導できることをみいだし，この細胞株を iPS 細胞と命名した．この細胞はヌードマウスの皮下に移植すると三胚葉からなる奇形腫をつくることができ，胚盤胞への注入によりキメラマウスがえられ，さらに生殖細胞系列伝達も確認された[5]．同グループは翌年，この技術をヒト線維芽細胞にも応用できることを発表し，ヒト再生医療への応用が現実のものとなった[4]．一方，同日，ウィスコンシン大学のグループもヒト皮膚細胞より Oct4, Sox2, Nanog, Lin28 の 4 遺伝子を導入して iPS 細胞を作成したと発表[6]し，熾烈な研究競争が繰り広げられることになった．この初期化の技術は，より安全性の高い，効率の良い方法へと急速に改良が進んでいる．当初の方法では，挿入変異をひきおこす可能性

*Corresponding author: 慶應義塾大学医学部神経内科〔〒160-8582　東京都新宿区信濃町 35〕
慶應義塾大学医学部神経内科
（受付日：2010 年 3 月 18 日）

のあるレトロウイルスを使用し，また癌遺伝子 c-myc を必要としていたため iPS 細胞の腫瘍化の危険性が問題となっていた．しかし，その後の研究により，レトロウイルスベクターよりも安全性の高い遺伝子導入法として，トランスポゾン[7]，c-myc をもちいない方法[8]などがつぎつぎと発表されている．また，小分子化合物の併用（バルプロ酸）[9]，山中 4 因子にくわえて nanog 遺伝子を併用[10]，p53 遺伝子をノックダウンさせることにより初期化の効率を上げる技術[11]も報告されている．さらに，iPS 細胞を作成する体細胞も毛根[12]，血液[13]など浸襲性の低い組織からの作成や，腫瘍化の少ないドナー細胞の検討[14]など研究が進んでいる．

神経疾患由来 iPS 細胞の樹立

疾患由来 iPS 細胞の作製は，2008 年に Dimos らにより最初に発表された．彼らは，家族性筋萎縮性側策硬化症（ALS）（SOD1 変異）の患者よりえられた線維芽細胞をもちいて，iPS 細胞を樹立し，胚葉体を介して運動ニューロンへの分化誘導を報告した[15]．同年，Park らは，孤発性パーキンソン病（PD），デュシェンヌ，ベッカー型筋ジストロフィー，ハンチントン病などをふくむ多種の疾患由来 iPS 細胞と神経細胞への分化誘導に成功している[16]．いずれの報告も神経変性疾患を主なターゲットとしている点は興味深い．

われわれも，同意のえられた孤発性 PD，ALS 患者より皮膚生検をおこない，山中 4 因子をもちいることにより，iPS 細胞と神経細胞への分化誘導を報告している[17][18]．現在は，レトロネクチン（Takara）をもちい Oct4, Sox2, Klf4, Nanog および Lin28（Human iPS Cell Generation™ Vector Set（Takara））を導入することにより，より効率よく初期化することが可能となった（Fig. 1）．様々な初期化法がこれまでに報告されているが，研究者間での連携を向上させる上で，iPS 細胞樹立方法の標準化が今後おこなわれるものと思われる．一方，donor 側に関しても進展がみられ，より多くの質の高い iPS 細胞作製のため剖検検体から線維芽細胞を採取し，病理診断された神経疾患から戦略的に iPS 細胞を樹立するシステムが構築されつつある．まだ，多大な人員，時間の必要性や経済的な問題点は残るが，初期化法の急速な技術進展とともに病態解析目的の疾患特異的 iPS 細胞樹立法は確立されつつある．

iPS 細胞をもちいた神経疾患病態解明とその問題点

疾患の原因解明・治療法開発のためには，患者自身の障害組織をもちいた研究がもっとも望ましいが，神経疾患の研究における大きな障壁は，侵襲性の高い脳生検を施行するのが難しく，死後変性に脆弱な神経系は剖検から生化学，分子生物学に適した組織をえることが困難な点である．もし患者に由来する iPS 細胞を樹立することができれば，その多能性をもとにして，疾患に関連した臓器をふくむ種々の組織を誘導することが可能となる．その結果，生体よりの入手が困難である中枢神経系の組織を多量に作成することが可能となり，従来にない観点からの神経疾患研究が期待できるとされている．

iPS 細胞を病態解明に利用した報告はまだ限られており，いずれもメンデル遺伝形式の疾患である[19][20]．最初の報告は，Ebert らによりなされたもので，脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy，SMA）に関するものである．彼らは，SMA（*SMN1* 遺伝子の欠損）由来の iPS 細胞では SMN の発現が低下していることを確認し，SMN の発現を誘導する治療薬バルプロ酸で，その発現が上昇することを報告した．さらに，この iPS 細胞を運動ニューロンへ分化誘導したばあい，最初の 4 週間ではその出現に異常はないが，6 週間後には患者由来 iPS 細胞では運動ニューロンが減少してくることを観察した．これにより SMA 由来運動ニューロンはその生存維持に支障をきたしていることが幹細胞レベルで確認された．この報告により，疾患特異的 iPS 細胞が分子生物学，生化学的解析の画期的研究材料となり，疾患特異的 iPS 細胞が薬剤スクリーニングに利用可能であることを示している．

このように iPS 細胞は，神経疾患の病態解明や創薬に画期的な研究材料と期待されているが，まだ多くの課題がある．これまでの iPS 細胞を利用して解析が進められた疾患はいずれもメンデル遺伝形式をとり，欠損遺伝子が同定されており，発生初期からの異常がその病態に反映される疾患である．したがって，iPS 細胞分化誘導後比較的早い時期から異常をみとめ，また単一の原因遺伝子の発現量が生化学評価として簡便な指標となっている．一方，アルツハイマー病（AD）や PD などの頻度の高い孤発性神経変性疾患のばあい，発生過程の異常はなく高齢発症であり，分化誘導後神経細胞に生化学的異常が観察されるまで長期の培養時間を必要とする可能性がある．また，メンデル遺伝形式をとらない孤発性神経変性疾患が，幹細胞レベルで異常があるのかは神経変性疾患を考える上できわめて重要なテーマである．

また，神経細胞への分化誘導法にも技術的限界がある．現在確立されているドパミン細胞への分化誘導でも 1〜2 カ月の時間を要し，チロシン水酸化酵素を指標としての出現率も 10〜20% 程度である．同じ患者由来の iPS 細胞でも，各クローンにより分化誘導の効率に大きな違いがあり，その heterogeneity が生化学的評価を困難なものとしている．また，ヒト小脳のプルキンエ細胞などのように生後に発生がすすむ細胞では，幹細胞からのプルキンエ細胞の分化誘導には 1 年以上かかることとなり，小脳疾患などの研究には大きな障壁となる．このように，iPS 細胞の神経疾患病態解析への応用には，これまで以上に効率のよい分化誘導法の確立が必要とされている．

孤発性神経変性疾患では幹細胞レベルの異常があるのか？

分子生物学の発展により，家族性 PD，家族性 AD などは原因遺伝子が同定され病態の解明は急速に進んでいる．一方，メンデル遺伝形式をとらない孤発性神経変性疾患の多くは，その真の病因は依然として不明である．頻度，難治性，障害度か

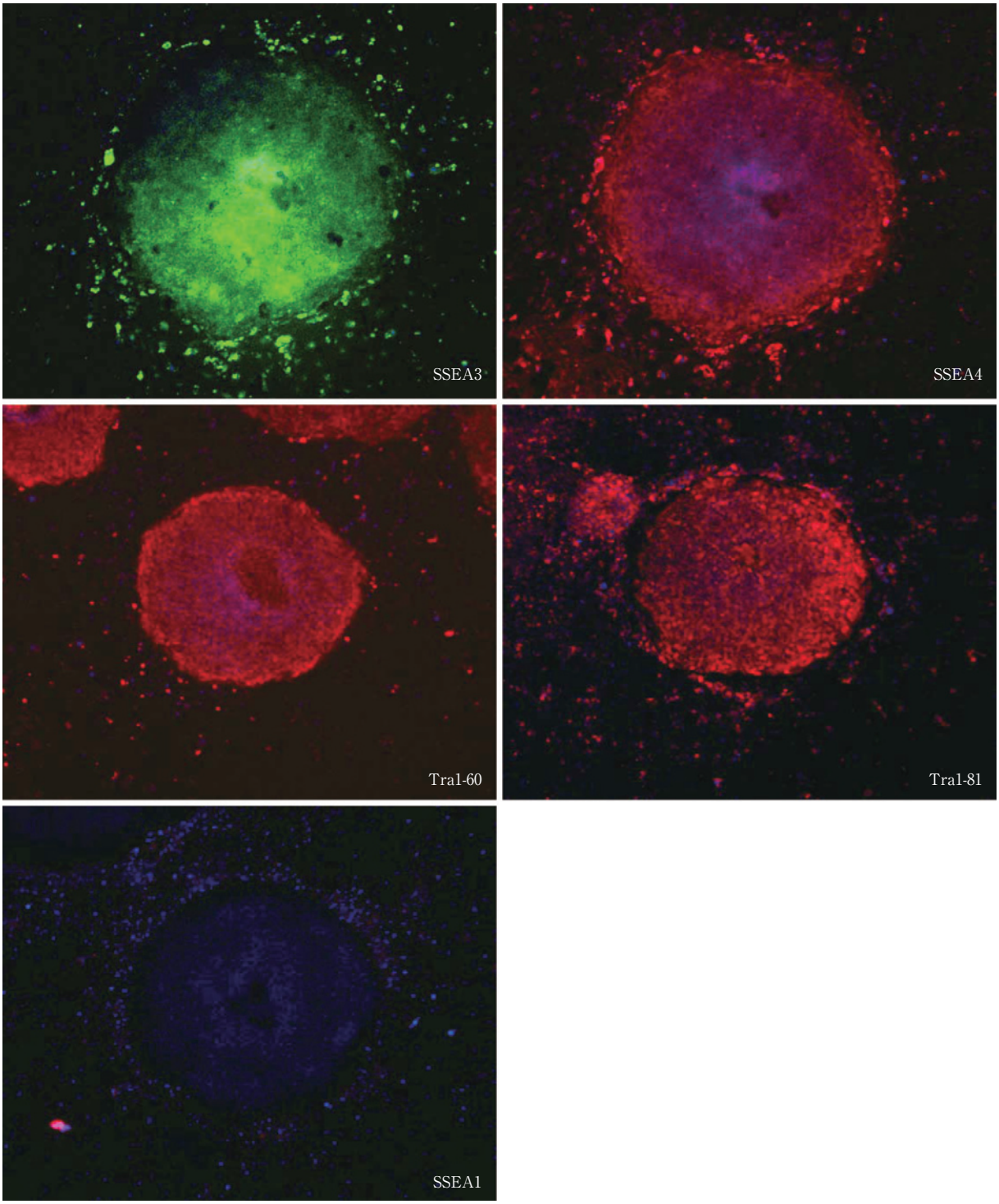

Fig. 1　Representative immunofluorescence analysis of established iPS cells for neurological research.
Human fibroblasts derived from subject in the study of neurological disorders were reprogrammed by Oct4, Sox2, Klf4, Nanog and Lin28. Note that established iPS cells clearly express the ES cell surface antigens SSEA4, SSEA3, TRA-1-60, and TRA-1-81. SSEA1 is a negative surface marker for human undifferentiated stem cells. 4,6-Diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining indicates the total cell content per field.

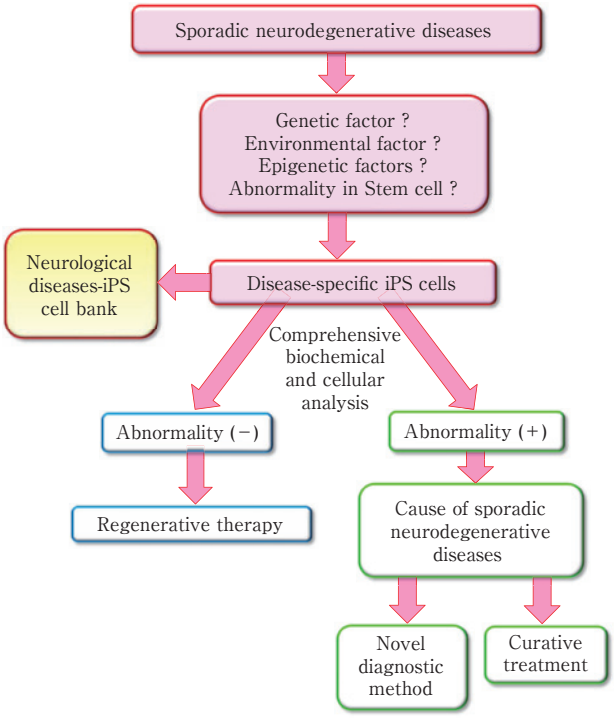

Fig. 2　Strategy for establishment of novel therapy against sporadic neurodegenerative diseases using patient-specific iPS cells.

ら医療面のみならず社会的側面からも注目度の高い孤発性神経変性疾患は，幹細胞レベルで異常があるのかどうかを明らかにすることは病態を考えるうえできわめて重要である．また，安全で有効な iPS 細胞の再生医療への利用のためには，孤発性疾患 iPS 細胞の十分な評価，検証は必須である．孤発性神経変性疾患 iPS 細胞とその分化誘導神経細胞に生化学，細胞生物学的な異常があれば，それが神経変性疾患の真の病態となり，分子機構の解明と新規治療ターゲット確立につながる（Fig. 2）．また，この疾患特異的指標をもとに，患者由来 iPS 細胞をもちいた脳生検に替わる画期的診断法が確立できる．一方，詳細な検討でも幹細胞レベルでは有意な異常がみとめられない，もしくはそれがきわめて軽微なばあい，孤発性神経変性疾患の病因は幹細胞以降，たとえば環境因子などが重要となり，患者由来 iPS 細胞は再生医療に応用できることとなる．今後，頻度が高くまた医療経済的にも重要なタウオパチー，α シンヌクレイノパチー，TDP-43 プロテイノパチーの三疾患は，われわれをふくめ世界のグループで，急速にその幹細胞の解析が進められてくると考えられる．

再生医療への可能性

iPS 細胞の研究でもっとも期待されている分野は，再生医療への応用である．現時点では再生治療への重大な障壁として腫瘍化の問題がある．前述のごとく，より安全性の高い初期化法の開発は，日進月歩で進んでいる．また，Miura らは，数種類の体細胞由来 iPS 細胞の脳（線条体）移植後の腫瘍発生を比較検討し，胎児，成体皮膚線維芽細胞や肝細胞では奇形腫が高率に出現し，とくに成体由来皮膚線維芽細胞では 8 割以上で高率に腫瘍化がみられたとしている[14]．一方，胃上皮細胞由来 iPS 細胞では腫瘍化はみられず，体細胞によって移植後の腫瘍発生率が大きくことなることが報告されている．したがって，再生医療への応用においては，ドナー細胞の選択は重要な課題である．

神経疾患における再生医療を考える上では，その疾患の特性を十分に考慮する必要がある．遺伝性神経疾患のばあい，当然幹細胞にも遺伝子変異は存在し，その遺伝子修復が必要とされる．遺伝子欠損にともなう機能欠損では正常遺伝子の導入が必要となるが，すでに多くの遺伝子導入用ベクターが開発されている．かつて，ジストロフィンのような巨大な遺伝子のばあいは通常のベクターでは安定した遺伝子導入は困難であったが，Kazuki らは，ヒト人工染色体をもちいデュシェンヌ型筋ジストロフィー由来 iPS 細胞にヒトジストロフィンを導入することに成功している[21]．一方，数塩基変異のばあいは，相同組み換えによる修復が必要である．米国の 2 つのグループは，任意の配列特異的に DNA を切断することができる人工キメラタンパク質 Zinc-finger nuclease（ZFN）をもちいることで，これまで遺伝子の標的化が困難だったヒト iPS 細胞でも高率に相同組み換えが誘導できることを報告している[22][23]．現時点では ZFN には，目的以外のゲノムへのランダムなインテグリゲーションなどの問題がのこるが，今後の技術革新により遺伝性疾患由来 iPS 細胞の遺伝子修復は十分可能となる段階に来ている．したがって，遺伝性疾患では遺伝子修復した iPS 細胞，すなわち病的異常を排除した患者由来 iPS 細胞を再生医療に利用することが現実的になりつつある．

一方，メンデル遺伝を示さない孤発性神経変性疾患に関しては，解決すべき問題点が多い．前述のごとく病因が特定されていないため幹細胞レベルに異常があるのかもわからず病因修復ができない患者由来 iPS 細胞を再生医療へ利用することには問題が残る．また，たとえ幹細胞レベルの異常が同定されても，その病因が多因子であるばあい，その完全な修復が困難となることが予想される．一方，レシピエント側の臓器特異性も重要な問題である．造血組織などではその移植定着は容易であり，事実 iPS 細胞を利用したマウスの鎌状赤血球の再生治療は早い段階から報告されている[24]．神経系においても，6-hydroxy dopamine の線条体投与による PD モデルラットに，iPS 細胞由来神経細胞を移植することによりドパミン作動性神経細胞の生着と症状改善が早い段階から報告されている[25]．しかし，神経組織の重要な特性として，その再生には神経ネットワークの正確な再構築を必要とする．不適切な回路の形成は，けいれん，不随意運動，異常連合運動が誘発される危険性が想定できる．神経の発生過程においては，様々な転写因子，液性因子の発現が時間的，空間的に厳密に制御されて神経組織が形成され，ヒトのばあいはその過程は数年～十数年の時間を要しきわめて複雑である．成人脳組織内に iPS 細胞

を移植して正確なネットワークの再構築を短時間で誘導させるのにはさらなる研究，技術開発が必要である．また，神経変性疾患のばあいはレシピエント側の細胞外環境にも重大な課題がある．近年報告された胎児黒質細胞を移植した PD 患者の剖検所見では，10 年以上経過した移植神経細胞に α–シヌクレインおよびユビキチン陽性のレビー小体をみとめている[26]ものもある．したがって，長期間をへると移植細胞も内在性の黒質細胞と同様な変性を呈する可能性も考えられる．近年，プリオン病でみられる異常蛋白の細胞間伝播が，β–アミロイド，タウ蛋白においても実験的に証明されつつある[27][28]．PD における移植症例においても，細胞外環境からの異常 α–シヌクレインの作用により移植黒質細胞にレビー小体が誘導された可能性がある．すなわち，異常蛋白の蓄積を特徴とする神経変性疾患では細胞間の異常蛋白伝播が病巣の進展に関与していることが推測される．したがって，神経変性疾患の再生治療には，脱落した神経細胞の移植だけでなくそのレシピエント側の脳組織をふくめた修復も必要と考えられる．

最後に，神経疾患において再生医療への現実的な対象として，脳血管障害があげられる．すでに脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞をもちいた細胞移植は臨床応用が報告されている[29]．現在までのところ，iPS 細胞による脳血管障害の再生治療に関する検討はかぎられている[30]．分化誘導後に目的の神経細胞を自家移植できる iPS 細胞は，脳血管障害においてもきわめて魅力的であり，今後多くの検討がなされると考えられる．

おわりに

Takahashi らによりなされた iPS 細胞の樹立は，再生医療をふくめた多くの医療分野へ応用可能として，その報告から 4 年をへてなお一層の脚光と注目を浴びている[3]．これまでに，神経内科学の飛躍的進歩を導いた CT などの画像診断，ゲノム解析法の確立などと同様に，神経疾患の領域でも今後 iPS 細胞を利用した画期的研究，診断，治療技術が確立してくるものと思われる．現段階では，疾患特異的 iPS 細胞の解析には，多大な労力と膨大な研究費を必要とする．欧米との熾烈な研究競争の中，本邦の研究機関が神経疾患医療の進展に貢献できることを切に期待する．

謝辞：本論文を作成するにあたり御懇篤なる御指導，御鞭撻を賜りました慶應義塾大学医学部生理学教室　岡野栄之教授，赤松和土博士，ならびに岡田洋平博士に衷心より感謝いたします．

文　献

1）Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998;282:1145-1147.
2）Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 1997;385:810-813.
3）Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663-676.
4）Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861-872.
5）Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. Nature 2007;448:313-317.
6）Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 2007;318:1917-1920.
7）Woltjen K, Michael IP, Mohseni P, et al. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. Nature 2009;458:766-770.
8）Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat Biotechnol 2008;26:101-106.
9）Huangfu D, Maehr R, Guo W, et al. Induction of pluripotent stem cells by defined factors is greatly improved by small-molecule compounds. Nat Biotechnol 2008;26:795-797.
10）Hanna J, Saha K, Pando B, et al. Direct cell reprogramming is a stochastic process amenable to acceleration. Nature 2009.
11）Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, et al. Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway. Nature 2009;460:1132-1135.
12）Aasen T, Raya A, Barrero MJ, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. Nat Biotechnol 2008;26:1276-1284.
13）Loh YH, Agarwal S, Park IH, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. Blood 2009;113:5476-5479.
14）Miura K, Okada Y, Aoi T, et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. Nat Biotechnol 2009;27:743-745.
15）Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, et al. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science 2008;321:1218-1221.
16）Park IH, Arora N, Huo H, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. Cell 2008;134:877-886.
17）八木拓也, 伊東大介, 二瓶義廣ら. 孤発性パーキンソン病患者からの iPS 細胞の樹立.. 臨床神経 2009;49:1132.
18）二瓶義廣, 伊東大介, 八木拓也ら. TDP-43 プロテイノパチーの病態解明へのアプローチ―孤発性筋萎縮性側索硬化症患者からの iPS 細胞樹立―. 日本認知症学会誌 2009;23:112.
19）Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, et al. Induced pluripotent

stem cells from a spinal muscular atrophy patient. Nature 2009;457:277-280.
20) Lee G, Papapetrou EP, Kim H, et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. Nature 2009;461:402-406.
21) Kazuki Y, Hiratsuka M, Takiguchi M, et al. Complete Genetic Correction of iPS Cells From Duchenne Muscular Dystrophy. Mol Ther 2009.
22) Zou J, Maeder ML, Mali P, et al. Gene targeting of a disease-related gene in human induced pluripotent stem and embryonic stem cells. Cell Stem Cell 2009;5:97-110.
23) Hockemeyer D, Soldner F, Beard C, et al. Efficient targeting of expressed and silent genes in human ESCs and iPSCs using zinc-finger nucleases. Nat Biotechnol 2009;27:851-857.
24) Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, et al. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. Science 2007;318:1920-1923.
25) Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:5856-5861.
26) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 2008;14:504-506.
27) Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. Nat Cell Biol 2009;11:909-913.
28) Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. Science 2006;313:1781-1784.
29) Bang OY, Lee JS, Lee PH, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. Ann Neurol 2005;57:874-882.
30) Kawai H, Yamashita T, Ohta Y, et al. Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain. J Cereb Blood Flow Metab 2010.

Abstract

Advances in induced pluripotent stem cell research for neurological diseases

Daisuke Ito, M.D., Ph.D., Takuya Yagi, M.D., Yoshihiro Nihei, M.D.,
Takahito Yoshizaki, M.D., Ph.D. and Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

In 2006, Takahashi and Yamanaka reported a groundbreaking study showing mouse and human somatic cells that can be reprogrammed to the pluripotent state by expression of only a few transcription factors (Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc). This novel strategy can be used for transplantation therapies without immune rejection providing additional advantages regarding ethic issues of oocyte donation. For neurological diseases, disease-specific induced pluripotent stem (iPS) cells may serve as an invaluable model for clarifying pathogenesis and for screening new drug therapies. In particular, differentiated neurons derived from patient iPS cells could infinitely provide an alternative cellular-biochemical material for research instead of biopsy and autopsy. This review summarizes the current studies applying iPS cells in the field of neurology and discusses their potential and limitations for therapy against neurological diseases.

(Clin Neurol 2010;50:449-454)

Key words: iPS cells, Neurodegeneration, ES cells, Regenerative medicine