

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	鈴 木 禎 史
主 論 文 題 名 Efficient induction of dopaminergic neuron differentiation from induced pluripotent stem cells reveals impaired mitophagy in PARK2 neurons (iPS細胞からドーパミン作動性神経への高効率な誘導はPARK2由来神経細胞におけるマイトファジーの減少を明らかにする)				
(内 容 の 要 旨) 患者特異的なiPS細胞は、in vitroにおけるパーキンソン病モデルの有効なツールとして期待されている細胞である。私はパーキンソン病の表現型解析について有意な差を認める解析システムの構築を行うことを目的とし、ドーパミン作動性神経前駆細胞の濃縮法を利用したiPS細胞からドーパミン作動性神経 (Dopaminergic neuron : DA neuron) への分化誘導効率の改善を試みた。神経系への分化誘導時において、細胞表面抗原であるCD184 ^{high} /CD44 ⁺ 細胞分画をフローサイトメーターを用いて分取し分化誘導させることで、同一のプロトコルを用いた細胞分取を行わない分化誘導法と比較して、高効率にDA neuronを得ることができた。この高効率なDA neuronへの誘導法を用いることで、PARK2患者から樹立したiPS (PARK2-iPS) 細胞由来DA neuronにおける活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) の蓄積や、ミトコンドリアストレスによる細胞脆弱性に関する表現型を検出することができた。さらに、リソソームと融合後のミトコンドリアのpHの変化をモニタリングすることが可能なmt-mKeimaを利用したマイトファジーの定量化システムを構築し、上記で示した高効率なDA neuron分化誘導法と組み合わせることで、PARK2-iPS細胞由来神経細胞における減弱したマイトファジー誘導を測定することができた。 以上の結果は、パーキンソン病モデルを用いた解析において詳細な細胞表現型を検出するには、DA neuronの高効率な誘導系が重要であることを示唆する。				