

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	沼 澤 佑 子
主 論 文 題 名				
Involvement of ER Stress in Dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher Disease with <i>PLP1</i> Missense Mutations Shown by iPSC-Derived Oligodendrocytes ( <i>PLP1</i> ミスセンス変異によるPelizaeus-Merzbacher病の髄鞘形成不全における小胞体ストレスについてのiPS細胞由来オリゴデンドロサイトを用いた解析)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>神経疾患においては病変（神経系組織）を直接採取して解析することは困難であったが、ヒトiPS細胞（induced pluripotent stem cell）が、この問題を克服しうるツールとして、特に遺伝性中枢神経疾患の病態解明において注目されている。</p> <p>ペリツェウス-メルツバッハー病（Pelizaeus-Merzbacher Disease；PMD）は乳児期もしくは幼児期早期に眼振・筋緊張低下・発達遅滞で発症し、重度の痙性四肢麻痺や精神遅滞を呈する先天性髄鞘形成不全症である。原因遺伝子として<i>proteolipid protein 1 (PLP1)</i> 遺伝子が同定されており、変異型や変異部位によって臨床的な重症度が異なることが知られている。培養細胞株やモデルマウスなどを用いた解析により、<i>PLP1</i> 遺伝子のミスセンス変異を伴うPMD患者において小胞体ストレスが病態形成に関与していることが示唆されてきた。しかし、従来の解析法では、小胞体ストレスがどのようにオリゴデンドロサイトへの分化過程や髄鞘形成に影響を及ぼすのか、また患者のオリゴデンドロサイトでも、実際に小胞体ストレスに変化が起こっているのかは明らかではなかった。そこで、iPS細胞技術を用いれば、オリゴデンドロサイトへの分化誘導、髄鞘形成過程を連続的に分子レベル・形態レベルで評価できること、変異の異なるPMD患者で表現型が異なる現象を再現できると予想されることなどを期待して、PMD患者から疾患特異的iPS細胞を作製し、病態解析を行った。</p> <p>ミスセンス変異を有する重症度の異なる2名の患者の皮膚線維芽細胞にレトロウイルスを用いてリプログラミング因子（Oct4, Sox2, Klf4, cMyc）を導入しiPS細胞を作成した。本研究では、ヒトiPS細胞についての従来からの神経分化誘導法を改変し、血小板由来成長因子や甲状腺ホルモンなど、オリゴデンドロサイトの分化成熟に必要な因子を添加することにより、iPS細胞からオリゴデンドロサイトを誘導、さらにMyelin basic protein陽性の成熟オリゴデンドロサイトへと分化させることに成功した。このようにして作成されたオリゴデンドロサイトは<i>in vitro</i>での髄鞘様構造を形成することが電子顕微鏡解析により確認された。変異型PLP1タンパク質の小胞体への局在、小胞体ストレスに対する感受性の亢進、アポトーシス細胞の増加が認められたことから、小胞体ストレスがPMDの病態に関与していることが示唆された。また、患者由来iPS細胞から分化した成熟オリゴデンドロサイトは髄鞘様の構造を形成したが低形成であった。さらに、2名の患者の重症度の違いは、それぞれの患者に由来するオリゴデンドロサイトにおける異常の程度と多くの点で相関していた。</p> <p>本研究は、<i>in vitro</i>でPMDの病態を再現するための実験系を確立し、髄鞘形成不全症に小胞体ストレスが関与している可能性を示した。また、他の髄鞘形成異常や希少な遺伝性神経疾患の病態解明にも寄与するものと考えられる。</p>				