

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	奥 野 博 庸
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome (プラダーウィリー症候群患者由来人工多能性幹細胞における完全にメチル化された15番染色体11.2領域のメチル化状態の可変性)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>プラダーウィリー症候群 (Prader-Willi syndrome: PWS) は視床下部機能不全を主徴とする先天異常症候群で、15番染色体長腕11.2にあるPWS-インプリンティングコントロール (PWS-imprinting control: PWS-IC) 領域のメチル化異常を呈する。PWS-IC領域を含む父由来15番染色体染色体欠失ないし15番染色体母性片親性ダイソミーにより、非メチル化された父由来アレル上の遺伝子発現が消失し発症する。理論的には、欠失型PWS患者由来人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS細胞) において母由来15番染色体上のメチル化されたPWS-IC領域を脱メチル化し、iPS細胞を視床下部細胞へと分化誘導することができれば、機能を回復したPWS患者由来視床下部細胞の作成が可能となる。iPS細胞から視床下部細胞への分化誘導法が最近になり報告され、PWS患者由来線維芽細胞からiPS細胞を誘導する際にPWS-IC領域が脱メチル化する可能性について検討した。</p> <p>1名のPWS患者由来皮膚線維芽細胞からiPS細胞を22株、1名の健常者皮膚線維芽細胞よりiPS細胞を12株樹立し、iPS細胞のPWS-IC領域のメチル化状態を評価した。パイロシーケンス法による解析でPWS患者由来iPS細胞22株中4株にPWS-IC領域の部分的な脱メチル化を認めた。一方、健常者由来iPS細胞12株にPWS-IC領域の脱メチル化を認めなかった。PWS患者由来iPS細胞の中でPWS-IC領域に脱メチル化を認めた2株と認めなかった2株と健常者由来iPS細胞3株について全染色体領域に分布する約47万個の潜在的メチル化部位についてメチル化状態を評価した。PWS-IC領域に脱メチル化を認めたPWS患者由来iPS細胞2株においてPWS-IC領域に制御されている15番染色体長腕11.2領域にPWS-IC領域のメチル化状態と関連した脱メチル化を認めた。15番染色体長腕11.2領域以外のインプリンティング領域のメチル化状態はどの7株の間で差異をみとめなかった。</p> <p>PWS患者由来体細胞をiPS細胞へと誘導する際に、一部の細胞において15番染色体PWS-IC領域の局所的な脱メチル化が生じることを初めて示した。過去にPWS患者由来体細胞からiPS細胞を誘導した報告は6報存在するが、PWS-IC領域の脱メチル化を示した報告はない。本研究では22株のiPS細胞を評価したのに対して、他の研究で評価した株数が最大9株までと限定されていたことが要因の一つと考えられた。今後、PWS-IC領域の脱メチル化を促進する誘導法の確立が求められるものの、本研究の成績によりこれまで対症療法以外に治療方法が存在しないPWSに対して細胞移植による根治治療の可能性が示された。</p>			