

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	山 口 有
論文審査担当者 主 査 ゲノム医学 小 崎 健次郎 小児科学 鳴 海 覚 志 小児科学 長谷川 奉 延 内科学 中 原 仁 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：鳴海 覚志 試問日：2025年 1月31日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Accumulation of ether phospholipids in induced pluripotent stem cells and oligodendrocyte-lineage cells established from patients with Sjögren-Larsson syndrome (シェーグレン・ラルソン症候群患者由来人工多能性幹細胞およびオリゴデンドロサイト系列細胞におけるエーテルリン脂質の蓄積)				
Sjögren-Larsson症候群（SLS）は、魚鱗癬を伴う遺伝性大脳白質異常症で、 <i>ALDH3A2</i> 遺伝子によりコードされる脂肪アルデヒド脱水素酵素（FALDH）の活性低下が原因である。本研究では、2名のSLS患者からiPS細胞を樹立し、オリゴデンドロサイト系列の細胞に分化誘導し、リン脂質および遺伝子発現のプロファイルを解析した。その結果、健康人由来細胞と比較して、SLS患者由来の細胞ではエーテルリン脂質の蓄積と、エーテルリン脂質分解経路の関連遺伝子の発現低下が示された。				
審査では、まず、分化の終末であるオリゴデンドロサイトではなくオリゴスフェアを使用した理由について問われ、iPS細胞からオリゴデンドロサイトへの誘導効率が数%程度と低値であったとの回答がなされた。本研究でエーテルリン脂質であるプラズマローゲンの蓄積が示されたが、その蓄積と白質異常の因果関係についての考察を問われ、プラズマローゲンの蓄積を生じる <i>FAR1</i> 遺伝子の機能獲得型変異を持つ症例でも白質異常があるとの最近の報告について説明がなされた。さらに、一般的には代謝異常症における酵素基質の蓄積はiPS細胞を含む幹細胞よりも分化した細胞で著明であるにもかかわらず、iPS細胞を疾患モデルとして提唱したことの妥当性について問われ、iPS細胞においてもコントロール細胞とSLS患者由来細胞との間で明確な脂質プロファイルの差が観察されたと回答された。また、オリゴスフェアに関するRNAシーケンズ解析で、エーテルリン脂質の代謝経路の遺伝子以外に有意に発現量の変化を認めた遺伝子があったか問われ、SLSとの関連が示唆される遺伝子は見出されなかったと回答された。SLSの特徴である魚鱗癬について検討したか問われ、iPS細胞からケラチノサイトを誘導し、オリゴスフェアと同様にエーテルリン脂質の増加を確認したと回答された。				
最後に、SLSについて他に疾患モデルが存在するのか、存在する場合には、本研究で確立されたモデルに優位性があるかについて問われた。SLSのノックアウトマウスは存在するが、マウスとヒトではリン脂質の代謝酵素に差異があり、マウスの中枢神経症状もSLS患者と異なっていることから、少なくともリン脂質代謝経路を評価する上では、ヒト細胞を用いた本モデルに優位性があると回答された。				
以上より、SLSにおけるエーテルリン脂質蓄積が白質脳症を発症させる機序の解明、オリゴスフェアに並行したミクログリアの検討、遺伝子発現に並行したメタボロームの検討について課題は残るものの、患者由来細胞を用いて新たに神経疾患のモデルを構築した上で、SLSの脂質異常を <i>in vitro</i> で再現し、薬剤スクリーニング系の構築の実現可能性を示した点で有意義な論文であると評価された。				