

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	山 口 有
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
シェーグレン・ラルソン症候群 (Sjögren-Larsson syndrome : SLS) は、稀な常染色体潜性 (劣性) 遺伝性的大脑白質異常症で、小児期発症の痙性対麻痺と、知的障害、先天性魚鱗癬を特徴とする。原因は脂肪アルデヒド脱水素酵素 (fatty aldehyde dehydrogenase : FALDH) をコードする <i>ALDH3A2</i> 遺伝子の両アレルの機能喪失型変異である。FALDHは、脂肪アルデヒド酸化に関わる複数の代謝反応を触媒し、SLS患者の脳での磁気共鳴分光法では脂質の蓄積が示唆され、脳磁気共鳴画像法では白質での低髄鞘化が示されている。中枢神経系における病態についての知見は極めて限られるが、2020年に65歳のSLS患者の死後脳の解析で白質および灰白質にエーテルリン脂質の蓄積が初めて報告された。 本研究では、患者由来人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cells : iPS細胞) を樹立し、それを神経細胞系列およびオリゴデンドロサイト系列の細胞に分化誘導させて脂質代謝および遺伝子発現プロファイルを解析した。まず、<i>ALDH3A2</i> 遺伝子の両アレルに既知の病原性変異をもつ2人のSLS患者からiPS細胞を樹立し、液体クロマトグラフィー-質量分析法を用いて重水素標識した脂肪アルデヒドの酸化反応速度を測定することで、患者由来iPS細胞においてFALDH 活性が検出限界以下であることを確認した。また、健常者由来iPS細胞およびSLS-iPS 細胞から神経幹細胞に富む球状の細胞塊 (Neurosphere : NS) およびオリゴデンドロサイト前駆細胞に富む球状細胞塊 (Oligosphere : OS) を分化誘導した。それぞれを更に長期間、分化誘導した後に免疫染色および定量PCR法を用いた遺伝子発現解析をおこない、神経細胞、オリゴデンドロサイトへの分化能力をもつこと確認した。液体クロマトグラフィー-質量分析法でリン脂質プロファイルを分析したところ、SLS患者由来のiPS細胞、NSおよびOSでは健常者由来細胞に比べてエーテルリン脂質が有意に増加していた。この結果は、以前のSLS患者の死後脳研究で報告された結果と一致している。更にSLS患者由来、健常者由来のOSについてのRNAシーケンス解析を行ったところ、SLS患者由来OSで、エーテルリン脂質代謝に関与する遺伝子群の一部、すなわち、<i>PLA2G12A</i>、<i>PLA2G16</i>、および<i>TMEM86B</i>の発現が低下していることを見出した。 本研究ではSLS疾患特異的iPS細胞を用いた<i>in vitro</i>疾患モデルを初めて構築し、SLS患者由来細胞におけるエーテルリン脂質の異常蓄積と、患者由来オリゴデンドロサイト系列細胞における遺伝子発現変化を同定した。この疾患モデルが、SLSの更なる病態解明および治療法開発に貢献することが期待される。				