

疾患 iPS 細胞によるオートファジー関連 神経変性疾患の病態解明と治療法開発

むらまつ かずひろ

村松 一洋

自治医科大学 小児科学講座 准教授

Web page: <http://www.jichi.ac.jp/usr/pedi/wp/>

研究概要

WDR45 異常を原因とする SENDA / BPAN はオートファジー関連神経変性疾患である。脳内への鉄沈着、パーキンソン様症状、重度知的障害を主症状とする疾患であり、その病態はオートファジー機能不全と密接に関与していることが明らかとなった。本研究課題では SENDA / BPAN 患者から樹立した多能性幹細胞（疾患 iPS 細胞）によりオートファジー機能不全が鉄代謝を介した神経細胞傷害をもたらす機構を解明して、実際の医療へ応用を実現することを目指す。前年度までに患者 iPS 細胞の樹立を 2 系統で完了し、また WDR45 機能抑制細胞株（ドパミン細胞）では鉄関連分子の動態に変動を認めることを明らかにしてきた。剖検検体による病変部位特異性についての解析にも着手している。今年度以降は（1）疾患 iPS 細胞から神経細胞への分化誘導を確立し、（2）疾患 iPS 細胞における鉄の動態、オートファゴソーム形成への影響、神経細胞への傷害性などを検証するとともに、（3）脳組織を含む患者検体でのオートファジー関連機構を解明することの 3 点を主な遂行課題として計画した。これらの結果をもとに、オートファジーと神経変性疾患のより深い理解および発症および進行抑制につながる画期的な治療方法の開発へと展開させていきたい。本領域での成果によって医療へ恩恵をもたらすことができれば、社会的な使命を果たすことにもつながる。

代表論文

1. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K (3 名共筆頭著者) Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujiin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nature Genetics*, 45, 445-449 (2013)
2. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, Yoshitomi S, Shimono M, Aoki Y, Kato M, Aida N, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Osaka H, Saitsu H, Matsumoto N. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet.* (2016) Mar 31. doi: 10.1038/jhg.2016.27.

キーワード

Neurodegeneration
Autophagy
Iron metabolism
Basal ganglia
Dopamine

iPS cell
SENDA / BPAN
Pathology