



オートファジー関連神経変性疾患の治療法開発に向けた iPS 細胞の樹立と病態解明

むらまつ かずひろ

村松 一洋

群馬大学 医学系研究科 小児科学 助教（学部内講師）

Web page: <http://ped.dept.med.gunma-u.ac.jp/>

研究概要

私達は脳内鉄沈着、パーキンソン様症状、知的障害を主症状とした、小児期発症後成人期に急速に進行し知的退行を認め寝たきりとなる神経変性症の新たな亜系 SENDA の原因遺伝子が WDR45 であることを特定し、その病態がオートファジー機能不全と密接に関与していることを本学術領域の水島代表の協力で解明し、2013 年に世界に向けて発信したところである。私達の目標は疾患の発症と進行を抑制する新たな治療法を開発することである。その実現には細胞生物学的視点に基づく詳細な病態の把握が重要であり、さらには臨床的な視点も必須と考える。本申請課題において、SENDA 患者検体からの多能性幹細胞の樹立および、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、これらの知見を基に実際の医療へ応用することを目指したい。

オートファジーとの直接の関与が明らかとなったとはいえ SENDA の病態は解明の糸口がみつかったに過ぎない。なぜ神経組織にのみ影響が生じるのか、なぜ脳に鉄が沈着するのか、なぜ二十数年の経過を経て急速に進行するのか、オートファジー機能を促進すれば改善するのかなど多くの疑問は現時点では未解明である。

疾患 iPS 細胞による研究の成果から画期的な治療法を見出すことができれば、本領域での成果が患者のために多大な恩恵をもたらすことになり、社会的な使命を果たすことにもつながると考える。

代表論文

1. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K (3 名共筆頭著者) Kadera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin 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. Ohba C, Nabatame S, Iijima Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Ozono K, Saitsu H, Matsumoto N. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. *J Hum Genet*. 59(5):292-5. (2014)

キーワード

Neurodegeneration
Autophagy
Neurology
Iron metabolism
Basal ganglia

Dopamine
iPS cell