

脊髄小脳失調症1型患者由来iPS細胞を用いた超早期における病態中核分子の解析



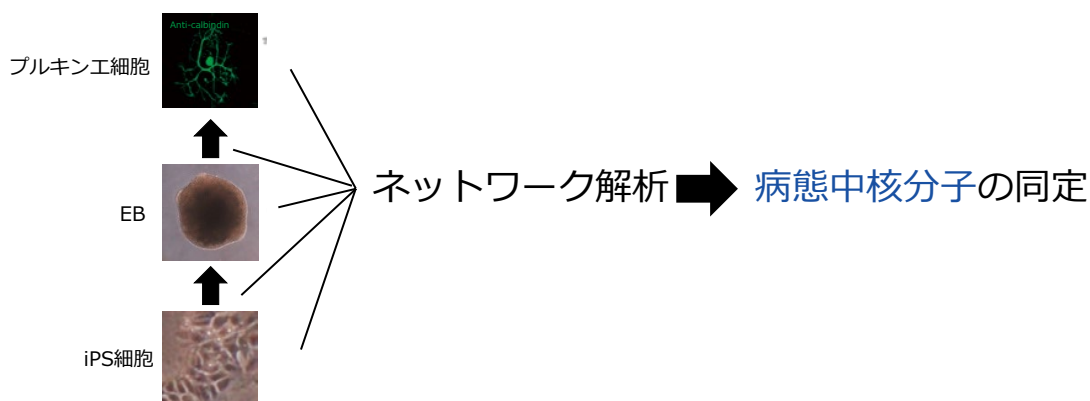
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野・講師 田中 ひかり

研究背景

本研究対象の疾患である脊髄小脳失調症1型（spinocerebellar ataxia type 1：SCA1）は、主に小脳のプルキンエ細胞と脊髄の運動ニューロンに影響を与える優性遺伝性神経疾患であり、希少疾患かつ難病として知られています。また原因遺伝子Ataxin-1におけるエクソン内CAGリピート配列の異常伸長が原因とされ、RNA毒性や蛋白質毒性などの観点から多くの研究が行われてきました。しかし、病態メカニズムの全貌は明らかになっておらず、現時点でヒトSCA1患者に対する根本的な治療法（病態修飾治療法）は確立されていません。特に遺伝子変異によって引き起こされる病態について、多くの知識が蓄積されてきてはいるものの、どの時期からどのような病態が生じているのか、いつからどのような病態を標的に治療をすれば効率的な予防・治療に繋がるのか、そしてその病態の進行状態をどのように同定するのかということについては明確になっていませんでした。

研究成果

本研究ではこのような背景を受けて、ヒトにおける病態の進行過程と最適な治療時期をより明確にするために、SCA1患者様由来のiPS細胞を用いて研究をはじめました。多能性の幹細胞であるiPS細胞を胚様体（EB）、そして小脳において最も重要な役割を持つ神経細胞であるプルキンエ細胞へと分化させる細胞培養技術と、スーパーコンピューターを用いた各ステージの網羅的なビッグデータ解析を組み合わせることで病態の中核となる重要な分子を発見することを目的とし、研究を進めました。



この研究を進めていく中で、本研究グループは新たに多次元ベクトル解析法である動的分子ネットワーク解析手法を開発しました（未公表・論文投稿中）。これまで一般的に行われてきた分子ネットワーク解析は、静的分子ネットワークであり、これは、各ステージの網羅的データを無関係に扱うものであります。しかし、今回開発した動的分子ネットワーク解析を用いると、次のステージに最も影響を及ぼす分子・そして全体の中核となる分子をより厳密に同定することが可能になりました。

実際にこの手法を用いてSCA1病態の発生初期においてすでに変化が起こる分子X、さらに初期胚から幼少期にかけて病態を進行させている分子Yをすでに明らかにしています（未公表・論文投稿中）。特にこのうち、分子Yについては実際に患者様からご提供いただいた血漿中でタンパク量が変化していることを確認しました（未公表・論文投稿中）。これは将来的にはバイオマーカーにもなりうることを示しています。

今後の展望

今後はこれらの分子の治療効果をモデルマウスレベルで確認し、1日でも早く患者様の希望の光となれるよう引き続き研究を進めていきたいと思っております。

謝 辞

本研究を行うにあたり、ご支援いただきました難病医学研究財団財団およびご協力いただきました患者様に深く御礼を申し上げます。また、研究の遂行においては、統括として岡澤均教授、動的分子ネットワーク解析の開発には本間秀典特任准教授、生化学実験指導及び協力を藤田慶大非常勤講師にご協力いただきました。