Phenotypic Analysis of Idiopathic PD-iPSC derived Neurons and Identification of Potential Surrogate Markers for Personalized Medicine

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2024-06-14
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 山口, 昂大
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003648

（所定様式⑤）

論　文　内　容　の　要　約

順天堂大学	博士（医学）	氏名	山口　昂大
論文題名	Phenotypic Analysis of Idiopathic PD-iPSC derived Neurons and Identification of Potential Surrogate Markers for Personalized Medicine		
	孤発性パーキンソン病患者由来iPS細胞の表現型解析と個別化医療に向けた効果予測因子の同定		

論文内容の要約（1,000字～1,500字）

【目的】パーキンソン病(PD)は中脳ドーパミン神経細胞の変性脱落を特徴とする神経変性疾患だが、その病態は完全には解明されておらず現在の治療法は対症療法に留まっている。特に症例の90%以上を占める孤発性PDの薬剤反応性を含む臨床症状や病態メカニズムは多様であり、個別化された治療法の開発が期待されている。我々はこれまでに家族性PD患者iPS細胞(PARK2・PARK6)を用いて疾患表現型を自動定量化するシステムを開発し疾患修飾薬候補を同定することに成功したが、少数例の孤発性PD患者iPS細胞を用いた解析では疾患表現型や薬剤反応性に一貫性がなく、孤発性PD病態の多様性を反映していると考えられた(Yamaguchi A et al. Stem Cell Reports. 2020)。そこで患者iPS細胞由来神経を用いて病理学的機序と薬剤反応性を予測することができれば、治療の個別化にも寄与する可能性があると考えた。今回我々は大規模に孤発性PD患者iPS細胞を樹立し細胞表現型を解析することで、薬剤反応性の個人差と関連する因子の探索を行った。

【方法】年齢・性別がマッチした健常対照と孤発性PD患者の末梢血リンパ球からiPS細胞を樹立し、中脳ドーパミン神経へと分化誘導を行った。主要なPD患者神経表現型である細胞死・αシヌクレイン蓄積・ミトコンドリア除去異常について表現型解析システムで定量評価を行い、健常群・患者群の表現型の差異を探索した。続いて、先行研究(Yamaguchi A et al. Stem Cell Reports. 2020)でミトコンドリア機能に対する保護効果を見出した疾患修飾候補化合物であるブロモクリプチンを患者由来ドーパミン神経に処理し、各患者の神経細胞に対する保護効果を評価した。さらにブロモクリプチンの反応性と関連する因子を探索するために、年齢・性別・重症度・採血データなどの臨床情報との関連を探索した。

【結果】確立した表現型検出システムは家族性パーキンソン病株における異常表現型を高精度に検出した。9名の健常対照及び70名の孤発性PD患者からiPS細胞の樹立に成功し、ドーパミン神経細胞への分化を確認した。健常対照群と孤発性PD群の間には有意な細胞表現型の差異は検出されなかったが、孤発性PD患者間では細胞死(SD: 1.28 vs健常対照0.31)・ミトコンドリア除去異常(SD: 0.34 vs健常対照0.23)に多様性を認めた。ブロモクリプチンに対する反応性も患者ごとに多様であり、ブロモクリプチンによる神経保護効果を認めた症例では血清筋酵素が相関して低下していた(血清アルドラーゼ値：4.03+/-0.16 vs 3.51+/-0.14, p=0.02)。

【考察】前例のない70症例という規模での孤発性PD患者由来iPS細胞から分化させたドパミン神経細胞を解析しその疾患表現型の多様性を検出した。疾患修飾薬候補薬であるブロモクリプチンへの細胞反応性と血清筋酵素低下の相関関係の存在は、筋量減少を主要な表現型とするサルコペニアの病理学的機序と関連している可能性がある。疾患特異的iPS細胞技術による細胞表現型取得と臨床情報を統合することで、多様性を有する孤発性PDを層別化し病態機序に即した疾患修飾薬を用いた個別化医療の開発に繋がると期待できる。