

192 多発性硬化症患者血液脳関門破綻の遺伝的素因の解明	西原 秀昭
------------------------------	-------

【目的】 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の既存研究は動物モデルもしくは患者免疫細胞を用いていた。これらは免疫細胞を標的とした治療を開発してきたが、進行期には効果がないことと感染症の副作用が問題である。近年 MS の疾患感受性遺伝子が内皮細胞に局在していると指摘されており、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) 構成内皮細胞は新規の治療標的を発見する興味深い候補である。ただし、患者 BBB サンプルのアクセスが困難であるために BBB の研究は進んでいない。筆者は近年、独自に開発した分化誘導方法で MS 患者由来 iPS 細胞から BBB モデルを作製することで、MS 剖検脳で見られる BBB 異常を *in vitro* に再現でき、病態解明・新規治療法開発に使用できることを示した。本研究では、MS 患者に存在する遺伝的な BBB 破綻素因の候補遺伝子を同定し、その機能解析を行うことを目的とする。

【方法】 再発寛解型 MS 患者 4 例と健常人 3 例から作製した iPS 細胞 (MS 患者 7 株、健常人 6 株) を筆者が独自に開発した方法で BBB 構成内皮細胞に分化誘導した。BBB 構成内皮細胞から RNA を採取し、RNA-seq 解析を施行した。発現変動遺伝子を用いた reactome pathway 解析を行い、MS での BBB 破綻に関係する分子機構を検索した。同定した候補遺伝子 X に対して小分子を用いた阻害実験を行うことで、健常人由来 BBB 構成内皮細胞に MS 類似の BBB 破綻が再現されるかを検討した。

【結果】 健常人と MS 患者由来の BBB 構成内皮細胞を比較し、炎症性サイトカインの存在しない条件下で 400 を超える発現変動遺伝子を同定した。発現変動遺伝子を基にした reactome pathway 解析の結果と、それぞれの候補遺伝子の分子機能、生物学的プロセス、細胞内局在を検討し、BBB の発達や維持に関与する候補を複数同定した。健常人由来 BBB 構成内皮細胞の候補 X 機能を小分子により阻害することで、tight junction 構成蛋白質である claudin-5 の発現が低下し、小分子の透過性が亢進すること、つまり既報 [Brain, 2022. 145(12): p. 4334-4348] で報告した MS 同様の BBB 破綻が再現できることを示した。

MS 患者由来 BBB 構成内皮細胞から同定した候補 X による BBB 破綻

