

146 単一核トランスクリプトームによる神経・筋病態の解明	伊藤 卓治
-------------------------------	-------

【目的】 運動ニューロン疾患では、運動ニューロンにおける病態のみならず、骨格筋との相互作用が病態に大きく寄与すると考えられている。そのため、神経筋接合部（Neuromuscular junction : NMJ）を介した運動ニューロンと骨格筋の相互作用を詳細に解析できるモデルの開発が求められてきた。しかし、運動ニューロンと骨格筋の相互作用を一つの機能単位（神経筋ユニット）として分子レベルでの解析を行った疾患モデルの報告は乏しいため、分子病態は不明な点が多い。本研究では、ヒト iPS 細胞から誘導した運動ニューロンと骨格筋を共培養することで、神経・筋疾患の分子メカニズムの解明と新たな治療標的の探索につながる機能的神経・筋モデルを構築し、新規病態関連因子探索のための単一核 RNA-seq (snRNA-seq) のシステムを構築する。

【方法】 ヒト iPS 細胞由来神経・筋モデルを用いて、(1) 機能的 NMJ の構築 (2) 病態関連因子の同定を目指した snRNA-seq のシステム構築 (3) 開発したシステムを用いた、運動ニューロン疾患由来 iPS 細胞における、NMJ を標的とした病態解析や治療開発への応用の検証を行った。

【結果】 ヒト iPS 細胞由来運動ニューロンと骨格筋から、核を抽出し、snRNA-seq を行った。Uniform Manifold Approximation and Projection (Umap) diagram を作成し、運動ニューロンと骨格筋のクラスターを同定することができた。また、それぞれの核ポピュレーションにエンリッチされたマーカー遺伝子を Violin plots で示すことができた。現在、構築した snRNA-seq のシステムを応用し、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) の疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経・筋病態関連因子の探索を行っている。

snRNA-seq 解析のワークフロー

