ID No.	101
研究課題名	ライソゾーム病からの iPS 細胞作成と病態の解析
研究代表者	衛藤 義勝 (東京慈恵会医科大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	<p>中内 啓光 (東京大学医科学研究所・教授)</p> <p>大橋 十也 (東京慈恵会医科大学・教授)</p> <p>樋口 孝 (東京慈恵会医科大学・流動研究員)</p> <p>河越 しほ (東京慈恵会医科大学・技術員)</p> <p>大津 真 (東京大学医科学研究所・准教授)</p>
研究報告書	
<p>本研究ではポンペ病（乳児型、成人型）、ゴーシェ病（神経型）及びファブリー病（古典型）の患者皮膚細胞に山中初期化因子を搭載したレトロウイルスを感染させることによってライソゾーム病の疾患特異的iPS細胞を樹立し、それらiPS細胞を用いて各疾患の病態解析を行った。ポンペ病は細胞質にグリコーゲンが過剰蓄積することにより細胞・組織のPAS染色が陽性となるが、ポンペ病iPS細胞でも同様の所見となった。さらにグリコーゲン蓄積が非常に多い乳児型では、蓄積が少ない成人型よりもPAS染色が強陽性となった。TEM解析では豊富なグリコーゲン顆粒の存在が分かった。iPS細胞の培養液に病因遺伝子である酸性αグルコシダーゼ（GAA）を共存させるとGAA濃度依存的にグリコーゲン顆粒が減少した。ゴーシェ病iPS細胞の細胞質には、初期化（iPS化）前皮膚細胞に確認できた高電子密度の封入体が消失しており、空胞が多数存在していた。またiPS細胞中にはグルコサイコシンが多く蓄積していた。ファブリー病iPS細胞の細胞質には、iPS化前に皮膚細胞に存在していたより高電子密度の封入体はみられず、電子密度の薄い封入体がみられた。このファブリー病 iPS細胞とセンダイウイルスでiPS化したファブリー病iPS細胞と比較したところ、後者iPS細胞は封入体がほとんど消失しており、細胞質には肥大したライソゾームが多数存在していた。本事業で樹立した各種ライソゾーム病iPS細胞でライソゾーム病の病態の一部を再現することができた。今後、疾患特異的iPS細胞を用いてライソゾーム病の詳細な基礎研究を行う。</p>	