

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	西原 秀昭
研究機関名	山口大学
所属部署名	大学院医学系研究科臨床神経学講座
役職名	助教
研究課題名	血液脳関門という新たな診断, 治療ターゲットの確立
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日~2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本課題では、中枢神経疾患患者由来の疾患特異的 iPS 細胞から血液脳関門(Blood-brain barrier: BBB)構成細胞を分化誘導し、神経疾患における BBB 破綻機序の解明を通じて、BBB を診断・創薬標的として確立することを目的とする。2024 年度には、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、脊髄小脳変性症(SCD)、ハンチントン病(HD)を含む約 50 例の神経疾患患者由来 iPS 細胞から、BBB 構成内皮細胞および平滑筋様細胞の分化誘導に成功した。MS では、BBB 破綻に関与する標的分子 X を同定し、健常者由来細胞で分子 X をノックダウンすることで MS 様の BBB 破綻を再現した。現在、RNA-seq 解析により分子 X の機能低下に伴う病態解明を進めている。ALS では、*TARDBP* 変異を有する家族性患者由来 BBB モデルを用いて、Wnt/ β -catenin シグナル障害が破綻に関与することを示し、同シグナルを活性化する化合物が破綻を修復することを見出した。AD、PD では、剖検脳で報告される易漏出性や基底膜の沈着亢進といった所見を iPS 技術により再現できることを確認した。